

Dissertação de Mestrado

Trabalho de Projeto

**Contributo para uma melhor abordagem clínica da
síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde
1994 e a nova classificação, proposta em 2011**

Aluna

Sara Isabel Campos Silva

Mestrado Integrado em Medicina (MIM)

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Universidade do Porto
(ICBAS/UP)

Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP)

Área de Investigação: Medicina do Doente Crítico

Orientador: Dr. Fernando Rua, Hospital de Santo António/ Centro
Hospitalar do Porto (HSA/CHP)

Coorientador: Dr. Miguel Tavares, Hospital de Santo António/Centro
Hospitalar do Porto (HSA/CHP)

Porto, 2012/2013

Preâmbulo

Este trabalho, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, integra um projeto de investigação desenvolvido no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Científica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP) e do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e está estruturado em duas partes: proposta de projeto de investigação e respetivo relatório de execução.

A proposta de projeto foi elaborada durante o ano letivo 2011/2012 e o projeto foi executado durante o ano letivo 2012/2013.

O projeto foi executado no Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP), sob a orientação do Dr. Fernando Rua e coorientação do Dr. Miguel Tavares, com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima, responsável pela DIIC.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Fernando Rua, e ao meu coorientador Dr. Miguel Tavares, pela orientação temática, suporte científico e disponibilidade para me acompanharem neste projeto.

Agradeço e congratulo a Professora Doutora Margarida Lima pela implementação e organização da DIIC que considero ser uma mais-valia para todos os estudantes, quer a nível curricular, quer a nível pessoal. Pessoalmente agradeço pela oportunidade, orientação e disponibilidade incansáveis durante toda a realização deste projeto.

Agradeço também à Dra. Sónia André, pelo interesse e disponibilidade para me ajudar na execução do projeto.

Por fim, agradeço à minha família e amigos pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso académico e pessoal.

Resumo

Introdução: A síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS, do inglês *Acute Respiratory Distress Syndrome*) foi descrita pela primeira vez há 44 anos por Ashbaugh *et al.* Tratando-se sobretudo de uma síndrome sistémica que, muitas vezes, acaba em disfunção e falência multiorgânica com uma taxa de mortalidade associada elevada entre os 36-44%, houve sempre necessidade de rever e atualizar conceitos no que diz respeito à patofisiologia, fatores de risco e prognóstico da ARDS. A primeira definição de ARDS globalmente aceite foi apresentada em 1994, na *American-European Consensus Conference* que além de outras vantagens, introduziu o conceito de *Acute Lung Injury* (ALI) percebendo-se que o espectro de gravidade dos doentes com ARDS era variável. Baseado na evidência das fragilidades desta classificação, em outubro de 2011, foi apresentada no Congresso Anual da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) em Berlim uma nova classificação de ARDS que considera três categorias de gravidade (leve, moderado e severo), consoante várias condições clínicas, radiográficas e analíticas dos doentes.

Objetivos: Reclassificar os doentes do SCI do HSA/CHP diagnosticados com ARDS/ALI segundo a definição de 1994 da AECC com a definição de Berlim e verificar em que medida a nova definição é mais vantajosa em termos clínicos do que a anterior e identificar subgrupos homogéneos de doentes com ALI/ARDS.

Material e Métodos: A amostra de 42 doentes foi obtida através da consulta dos processos clínicos electrónicos dos doentes internados no SCI do HSA/CHP durante o período de 12 meses entre março de 2011 e fevereiro de 2012 que preencheram os critérios de ARDS da classificação de 1994 da AECC; foram também consultados processos clínicos em papel, na tentativa de completar as informações pretendidas. Os doentes foram posteriormente reclassificados com a definição de Berlim. Os dados foram tratados através do *software* de estatística SPSS versão 21.0 – PASW (*Statistical Package for the Social Science*).

Resultados: A mortalidade global da amostra foi de 51.2%. A mortalidade para as diferentes categorias da definição da AECC foi de 14% e 37.2% para ALI e ARDS, respetivamente. Quanto à classificação de Berlim, obteve-se 50%, 66.7% e 87.5% para as categorias ligeiro, moderado e severo, respetivamente. A *compliance* pulmonar foi a única de 5 variáveis (PEEP, PaO₂/FiO₂, pressão *plateau*, *compliance* pulmonar e VECorr) em que não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as diferentes

categorias de ambas as classificações em estudo. O SAPS II apresentou valor preditivo geral de mortalidade (AUC=0,715 [IC95% 0,554-0,876].

Conclusões: A mortalidade global foi semelhante à apresentada por outros estudos, tendo a mortalidade associada a ALI sido inferior e a mortalidade associada a ARDS semelhante, comparativamente aos resultados obtidos no estudo de Berlim. Tal como também demonstrado nesse estudo, a mortalidade aumentou com a gravidade das categorias e a variável da *compliance* pulmonar foi a única que não diferiu de forma estatisticamente significativa entre as mesmas. O pequeno tamanho da amostra e a impossibilidade de categorizar parte dos doentes pela classificação de Berlim impediram-nos de avaliar em que medida esta classificação é mais vantajosa do que a anterior.

Abstract

Introduction: The acute respiratory distress syndrome (ARDS) was first described 44 years ago by Ashbaugh et al. Since this is primarily a systemic disease that often ends in failure and multiorgan dysfunction with a mortality rate between 36-44%, there was always the need to review and update concepts regarding the pathophysiology, factors risk and prognosis of ARDS. The first globally accepted definition of ARDS was presented in 1994, by the American-European Consensus Conference that among other advantages, introduced the concept of Acute Lung Injury (ALI) showing that the spectrum of severity of patients with ARDS was variable. Based on the evidence of the weaknesses of this classification, in October 2011, was presented at the Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in Berlin a new classification of ARDS, which considers three categories of severity (mild, moderate and severe).

Objectives: Reclassify patients in the SCI HSA/CHP diagnosed with ARDS/ALI as defined by the AECC definition with the new Berlin definition; verify how the new definition is more advantageous than the previous one in clinical terms; and identify homogeneous subgroups of patients with ALI/ARDS.

Material and Methods: A sample of 42 patients was obtained by consulting the clinical electronic processes from patient admitted to the SCI HSA/CHP during the 12 months between march 2011 and february 2012 who met the criteria for ARDS according to the AECC classification; were also consulted clinical processes on paper, in an attempt to complete the information requested. Patients were subsequently reclassified with the Berlin definition. The data were processed by statistical software SPSS version 21.0 - SPSS (Statistical Package for Social Science) for Mac.

Results: The overall mortality is 51.2%. The mortality for different categories of the AECC Definition was 14% and 37.2% for ALI and ARDS, respectively. Regarding the Berlin Definition, we obtained 50%, 66.7% and 87.5% for the categories mild, moderate and severe, respectively. The lung compliance was the only one of five variables (PEEP, PaO₂/FiO₂, plateau pressure, lung compliance and V_Ecorr) without statistically significant difference between different categories of both classifications under study. The SAPS II has predictive value overall mortality (AUC=0.715 [IC95% 0.554-0.876]).

Conclusions: The overall mortality was similar to that shown by other studies. The mortality associated with ALI was lower and mortality associated with ARDS was similar, compared to the results obtained in the study of Berlin. As also shown in this study, the mortality increased with the severity of the categories and lung compliance was the only

variable that did not differ statistically significantly between them. The small size of the sample, and the inability to categorize some patients according the classification of Berlin, prevented us from assessing the extent to which this classification is more advantageous than the previous.

Índice

Preâmbulo	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
I. PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	1
PLANO CIENTÍFICO	2
Introdução	3
Enquadramento teórico/Estado da arte	5
Breve perspectiva histórica.....	5
Fisiopatologia da ARDS.....	8
Fases da ARDS	10
Epidemiologia da ARDS	12
Incapacidade funcional após sobrevivência.....	14
Fatores de prognóstico da ARDS.....	14
À procura da melhor definição da ARDS.....	15
À procura de biomarcadores para a ARDS	16
A definição de Berlim	18
Conclusão	21
Fundamentos e objetivos do estudo.....	22
Problemas.....	22
Questões	22
Hipóteses de trabalho	22
Objetivos do estudo	22
Intervenientes	24
Instituições, Departamentos e Serviços.....	24
Equipa de Investigação.....	24
Condições e motivações para a realização do estudo	25
Metodologia	27
Critérios de revisão da literatura	27
Desenho do estudo	27
Universo, população e amostra	27

Seleção dos participantes.....	28
Plano de Trabalho	28
Material e métodos.....	30
Calendarização	31
Duração	31
Datas de início e conclusão	31
Cronograma anual das atividades desenvolvidas	31
Cronograma de execução do projeto.....	32
Metas a atingir no âmbito do projeto (milestones)	32
Entregas a efetuar no âmbito do projeto (deliverables).....	32
Indicadores de produção.....	33
Comunicações orais e posters.....	33
Trabalhos escritos	33
Referências Bibliográficas	34
Informação dos participantes e consentimento informado	38
Outras questões com implicações éticas	38
Riscos e benefícios	38
Confidencialidade e anonimização.....	38
Outros aspetos	38
PLANO FINANCEIRO.....	39
Orçamento	40
Financiamento.....	40
GLOSSÁRIO	41
Abreviaturas	42
Siglas e acrónimos	42
ANEXOS.....	i
Folha de rosto do estudo de investigação	iv
Pedidos de autorização institucional	vi
Presidente do Conselho de Administração do CHP	vi
Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP	vi
Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP.....	vi
Termos de responsabilidade	vii
Aluna	vii
Orientador do projecto	vii
Sara Silva, aluna da DIIC do MIM do ICBAS/UP – 2011/2012 e 2012/2013	
	ix

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC	vii
Termos de autorização local	viii
Directores de Serviço	viii
Directores / Conselhos de Gestão de Departamento	viii
Pedido de dispensa de consentimento informado	ix
Dados a recolher dos processos clínicos	x
II. RELATÓRIO DE EXECUÇÃO	43
Metodologia	44
Resultados	46
Caracterização da amostra	46
Abreviaturas: NA, não aplicável	46
As duas classificações: “AECC vs. Berlim”	47
Discussão	53
III. CONCLUSÕES	55

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

I. PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

PLANO CIENTÍFICO

Introdução

A Síndrome de *Stress* Respiratório Agudo (ARDS, do inglês *Acute Respiratory Distress Syndrome*) foi descrita pela primeira vez há 44 anos por Ashbaugh *et al* e permanece um grande desafio para os médicos intensivistas (1-4). Traduz-se, antes de mais, por uma insuficiência respiratória aguda grave que resulta de um aumento da permeabilidade das barreiras endotelial vascular e epitelial alveolar, determinando um influxo de líquido rico em proteínas para o interior dos alvéolos e, consequentemente, edema pulmonar intra-alveolar (3, 5, 6). No entanto, apesar do pulmão ser o local de manifestação clínica mais precoce da ARDS, esta traduz uma doença sistémica que, muitas vezes, acaba em disfunção e, posteriormente, em falha multi-orgânica (7).

De uma forma geral, a ARDS pode dever-se a um dano pulmonar direto (i.e., à lesão direta do parênquima pulmonar) ou indireto (i.e., resultante de uma resposta inflamatória sistémica) (8). É uma síndrome reconhecida como sendo uma grave complicação desencadeada por variados processos base (doença grave, cirurgias ou trauma, para numerar alguns) (9). A taxa de mortalidade é elevada, embora apresente variações importantes entre os diferentes estudos, situando-se, segundo uma revisão sistemática de Phua *et al*, entre os 36-44% (10).

A primeira definição da ARDS globalmente aceite foi apresentada pelo Comité de Consenso em Medicina de Cuidados Intensivos, em 1994, na *American-European Consensus Conference* (AECC), altura em que foi descrita como o resultado de uma associação entre uma resposta inflamatória (local ou sistémica) e um aumento da permeabilidade do epitélio alveolar pulmonar (11). Manifesta-se por um conjunto de anormalidades clínicas, radiográficas e fisiológicas não explicáveis por uma hipertensão auricular esquerda (11). Nesta perspetiva, foram definidos critérios clínicos da ARDS e ficou também claro que o espectro de gravidade dos doentes com ARDS era variável e que, portanto, fazia sentido pensar num grau menos grave da doença, a *Acute Lung Injury* (ALI) (12). Apesar de esta classificação ter sido estabelecida há quase 18 anos e de diferentes estudos terem evidenciado que não consegue identificar um grupo homogéneo de doentes (13), continua a ser a mais utilizada. Por tudo isto, tem vindo a ser discutida a necessidade de uma nova definição desta síndrome (2).

Em Outubro de 2011, foi apresentada no Congresso Anual da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) em Berlim uma nova classificação da ARDS que considera três graus de gravidade, consoante várias condições clínicas, radiográficas e analíticas dos doentes, que carece ainda de validação clínica.

A elevada incidência e mortalidade associadas à ARDS tornam importante o estudo e conhecimento de todos os processos fisiológicos subjacentes. É neste contexto que se enquadra este projeto de investigação, em que se pretende averiguar até que ponto a nova classificação traz vantagens em relação à anterior. Ou seja, pretende-se aplicar estes novos critérios nos doentes do Serviço de Cuidados Intensivos (SCI) do Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP) – HSA/CHP –, que foram classificados com ARDS ou ALI de acordo com a definição de 1994, e estudar as diferenças encontradas em termos heterogeneidade/homogeneidade de indivíduos, quanto a fatores de risco, morbilidade e mortalidade, entre outros. Espera-se, com este trabalho, poder contribuir para um maior esclarecimento acerca desta síndrome.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Enquadramento teórico/Estado da arte

Breve perspetiva histórica

Desde a descrição inicial da ARDS, os critérios para estabelecer o diagnóstico e classificar esta síndrome sofreram evolução ao longo do tempo (Quadro 1).

Quadro 1 – Definições da ARDS (adaptado de Ware *et al*) (2)

Autores	Ano	CrITÉRIOS	Vantagens	Desvantagens
Petty e Ashbaugh (14)	1971	Dispneia grave, taquipneia. Cianose refratária a oxigenoterapia. Diminuição da <i>compliance</i> pulmonar. Infiltrados alveolares difusos na radiografia torácica. Atelectasias, congestão vascular, hemorragia, edema pulmonar e membranas hialinas na autópsia.	Primeira descrição. Boa síntese das características clínicas.	Falha em apontar critérios específicos para identificar os pacientes de forma sistemática.
Murray <i>et al</i> , citado por Ware <i>et al</i> (2000) (2)	1988	Pré-existência de lesão pulmonar direta ou indireta. Leve-moderada ou grave lesão pulmonar. Não haver disfunção orgânica extra-pulmonar.	Inclui um sistema de classificação de lesão pulmonar de quatro pontos. Especifica causas clínicas de lesão pulmonar. Considera a presença ou ausência de doença sistémica.	O sistema de classificação de lesão pulmonar não é preditivo de resultados futuros. Falta de critérios de especificidade para excluir um diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico.
Bernard <i>et al</i> (12)	1994	Início agudo. Infiltrados bilaterais na radiografia torácica. Pressão de encravamento (pressão capilar pulmonar de oclusão – <i>wedge pressure</i>) \leq 18mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão auricular esquerda. Lesão pulmonar aguda (ALI) presente se $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg. ARDS presente se $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg.	Simples, fácil de usar, especialmente em ensaios clínicos. Reconhece o espectro variável de manifestações clínicas.	Não especifica a causa. Não considera a presença/ausência de disfunção multiorgânica. Achados radiográficos não específicos.

A primeira definição surgiu em 1967, nos Estados Unidos da América (EUA), e foi proposta pelos investigadores Ashbaugh *et al* da *University of Colorado Medical Center*, em Denver (1-4, 13, 15), a propósito de um grupo de doentes que, de forma súbita e em resposta a diferentes fatores, desenvolveram taquipneia e hipoxemia com perda da *compliance* pulmonar e aparecimento de infiltrados bilaterais na radiografia torácica (1-4, 16, 17).

Em 1988, Murray *et al*, citado por Villar *et al* (2011), fizeram uma proposta de definição mais alargada, defendendo que era preciso identificar o fator de risco, independentemente da lesão pulmonar ser por via direta ou indireta, e que era necessário saber se o processo era agudo ou crónico (13, 17). O mesmo autor, citado por Dushianthan (2011), propôs um sistema de classificação baseado em três variáveis fisiológicas, que integram a conhecida escala de lesão pulmonar de Murray (LISS – *Lung Injury Scoring System*): grau de hipoxemia (avaliada pela razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), *compliance* pulmonar, valor da *positive end expiratory pressure* (PEEP) e quatro variáveis radiográficas pulmonares relacionadas com o grau de consolidação alveolar (16). Quando este sistema de pontuação é aplicado quatro a sete dias após o início da síndrome, uma pontuação superior ou igual a 2,5 pode ser preditiva de mau prognóstico com necessidade de ventilação mecânica prolongada (2). No entanto, este sistema não pode ser usado para prever o resultado durante as primeiras 24-72 horas após o início da fase aguda, o que limita a sua utilidade clínica (2).

Em 1994 foi apresentada na AECC a primeira definição globalmente aceite da ARDS (11), que mostrou ter duas vantagens (2). A primeira foi reconhecer que a gravidade da lesão pulmonar varia de doente para doente: naqueles com hipoxemia ligeira ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq$ a 300 mmHg) considera-se que têm lesão pulmonar aguda (*Acute Lung Injury* – ALI) e naqueles com hipoxemia mais grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq$ a 200 mmHg) considera-se que têm ARDS. A segunda, foi a sua fácil aplicabilidade clínica (2). Assim, ficaram estabelecidos neste consenso os critérios de diagnóstico para ARDS e ALI: início agudo; razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ (ALI) e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ (ARDS); evidência radiográfica de infiltrados pulmonares bilaterais consistentes com edema pulmonar e ausência de hipertensão auricular esquerda, i.e., pressão de encravamento (pressão capilar pulmonar de oclusão – *wedge pressure*) $\leq 18\text{mmHg}$ (12, 15, 18).

As definições de 1988 e de 1994 foram amplamente usadas e ajudaram a padronizar a investigação e os ensaios clínicos em torno da ARDS (2). Contudo, os critérios de diagnóstico propostos nestes consensos para identificar os pacientes com

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

ARDS são relativamente primários, sendo reconhecidas as suas limitações relativamente à especificidade e à reprodutibilidade (16, 18).

Estas limitações levaram ao consenso de Delphi em 2005, por Feguson *et al* (16), onde foi proposta a inclusão de variáveis adicionais tais como a *compliance* pulmonar e critérios precisos de início agudo e fatores predisponentes (16) (Quadro 2).

Quadro 2 – Critérios de diagnóstico da ARDS (adaptado de Dushianthan *et al*) (16)

Critérios de definição	Critérios da AECC	Escala de lesão pulmonar de Murray – LISS*	Consenso de Delphi
Início	Início agudo	Não definido	Rápido < 72 horas
Radiografia torácica	Infiltrados bilaterais	Consolidação alveolar: Sem consolidação, 0 pontos. 1 quadrante, 1 ponto. 2 quadrantes, 2 pontos. 3 quadrantes, 3 pontos. 4 quadrantes, 4 pontos.	Atingimento bilateral envolvendo ≥ 2 quadrantes na radiografia torácica frontal. †
Hipoxemia (mm Hg)	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	$PaO_2/FiO_2 \geq 300$, 0 pontos. PaO_2/FiO_2 225-299, 1 ponto. PaO_2/FiO_2 175-224, 2 pontos. PaO_2/FiO_2 100-174, 3 pontos. $PaO_2/FiO_2 < 100$, 4 pontos.	$PaO_2/FiO_2 < 200$.
Exclusão de edema pulmonar cardiogénico	Pressão de encravamento (pressão capilar pulmonar de oclusão – <i>wedge pressure</i>) ≤ 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão auricular esquerda.	Não definido.	Sem evidência clínica de insuficiência cardíaca congestiva.
Compliance	Não definida.	≥ 80 ml/cm H ₂ O, 0 pontos. ≥ 60 -79 ml/cm H ₂ O, 1 ponto. ≥ 40 -59 ml/cm H ₂ O, 2 pontos. ≥ 20 -39 ml/cm H ₂ O, 3 pontos. ≥ 19 ml/cm H ₂ O, 4 pontos.	<i>Compliance</i> do sistema inspiratório estático < 50 ml/cm H ₂ O.
PEEP	Não definido.	≥ 5 , 0 pontos. 6-8, 1 pontos. 9-11, 2 pontos. 12-14, 3 pontos. ≥ 15 , 4 pontos.	> 10
Predisposição	Não definido.	Não definido.	Fator direto ou indireto associado à lesão pulmonar.

*Para a escala LIS divide-se o somatório total pelos componentes usados: sem lesão pulmonar, resultado 0; leve a moderado, resultado 0.1-2.5; lesão pulmonar grave, resultado >2,5.

† Doença dos espaços aéreos é definida com a presença de uma ou mais das seguintes: (1) broncograma aéreo; (2) sombras acinares (opacidades nodulares 4-10mm de diâmetro com margens indefinidas); (3) coalescência de sombras acinares; (4) sinal da silhueta (perda da definição do bordo cardíaco ou do hemidiafragma, excluindo que foram provocadas por colapso pulmonar).

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

AECC: American-European Consensus Conference; ARDS: acute respiratory distress syndrome; PaO₂/FiO₂: razão entre a pressão arterial de oxigénio e a fração inspirada de oxigénio; PEEP: positive end expiratory pressure.

Em Outubro de 2011, foi apresentada no Congresso Anual da *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) em Berlim uma nova classificação de ARDS. De uma forma simplista, a nova classificação passa a considerar três classes de gravidade da síndrome: leve, moderada ou severa, ao invés das duas classes usadas até à data, ALI (considerada uma apresentação mais leve da síndrome) e ARDS (considerada uma forma mais grave de apresentação).

Fisiopatologia da ARDS

A ARDS é uma manifestação de uma doença sistémica provocada por um largo espectro de condições que levam a um aumento da permeabilidade endotelial o que faz com que a lesão pulmonar seja característica da fase precoce (7, 15). Após a estabilização da ventilação tornam-se evidentes as alterações em outros órgãos, sendo comum a disfunção multiorgânica, e podendo esta evoluir para falência multiorgânica (7).

A síndrome clínica caracteriza-se pelo aparecimento súbito de uma insuficiência respiratória causada por uma lesão pulmonar difusa a partir de muitos distúrbios clínicos e cirúrgicos subjacentes (19). O seu adequado reconhecimento, associado a um profundo conhecimento da fisiopatologia, da apresentação clínica e do tratamento da ARDS, tem possibilitado a recuperação dos doentes em mais de 70% dos casos (20).

As características histopatológicas típicas da ARDS são conhecidas como *dano alveolar difuso* (DAD) (13, 21). A ALI/ARDS é provocada por uma lesão na membrana alvéolo-capilar que resulta num aumento de permeabilidade, edema alveolar e intersticial (13). A primeira estrutura a ser lesada é o epitélio alveolar e as alterações patológicas ocorrem principalmente no espaço intra-alveolar, com preenchimento por edema, fibrina e agregados de neutrófilos (8). Contudo, os mecanismos através dos quais um conjunto variado de acontecimentos predispõe ao quadro clínico e fisiopatológico comum não estão totalmente esclarecidos (13). A ARDS, sendo, no fundo, um processo inflamatório, é acompanhada por muitos processos celulares e bioquímicos, alguns específicos, outros que parecem perpetuar a síndrome e ainda outros que parecem inativar alguns subprodutos da inflamação (13).

Apesar dos avanços no conhecimento acerca do papel dos componentes celular e humoral da resposta inflamatória pulmonar, continua sem se conseguir perceber a sequência precisa de eventos que levam à lesão pulmonar (13), e, da dificuldade em

avaliar as alterações capilares e alveolares, o diagnóstico da ARDS é baseado numa combinação de critérios clínicos, ventilatórios, hemodinâmicos e radiográficos (13).

De uma forma geral, devem ser consideradas duas vias de lesão pulmonar principais: a via direta (consiste num ataque direto às células pulmonares) e a via indireta (resulta de uma resposta inflamatória sistémica aguda) (19, 21, 22) (Quadro 3).

Quadro 3 – Fatores de risco da ARDS (8, 16, 19, 21, 22)

Pulmonares	Extra-pulmonares
Mais frequentes	
Pneumonia Aspiração de conteúdo gástrico	Sépsis Trauma grave com choque e necessidade transfusões
Menos frequentes	
Contusão pulmonar Quase-afogamento Inalação de tóxicos	Transfusão sanguínea <i>By-pass</i> cardiopulmonar <i>Overdose</i> de drogas Pancreatite aguda

Em termos etiológicos, existem mais de cinquenta condições reconhecidas e associadas ao desenvolvimento da ARDS (13, 21). Em relação à lesão pulmonar direta, os fatores de risco mais comuns são (4, 12, 21, 23): a infeção pulmonar difusa e a aspiração de conteúdo gástrico. No que respeita à via de lesão indireta, os fatores de risco mais comuns são (4, 12, 21, 23): a) a sépsis; b) o traumatismo pulmonar e c) as transfusões múltiplas. Quanto maior o número de fatores de risco a que um indivíduo está exposto, maior é o seu risco de desenvolver a ARDS (15, 20).

Um outro aspeto importante é a necessidade de considerar outras condições que têm repercussões radiográficas semelhantes (5, 17) (Quadro 4).

Quadro 4 – Diagnósticos diferenciais da ARDS,

Edema pulmonar agudo cardiogénico Vasculite pulmonar Pneumonia de aspiração Apresentação aguda de doenças pulmonares intersticiais idiopáticas Pneumonite de hipersensibilidade aguda Pneumonia eosinofílica aguda

Adaptado de adaptado de Dushianthan *et al* e Cunningham (16, 17)

Quando as causas de morte por ARDS foram estudadas por Montgomery *et al*, citado por Stapleton *et al* (2005), a sépsis foi a principal, enquanto apenas uma pequena percentagem (16%) dos doentes acabou por morrer devido a insuficiência respiratória grave (24). A sépsis e a ARDS estão muitas vezes relacionadas, uma vez que cerca de

85% dos doentes sépticos necessitam de ventilação mecânica e metade desses atingem os critérios de diagnóstico para a ARDS (20). Quando relacionada com a sépsis, a ARDS apresenta uma gravidade global superior, uma menor recuperação da lesão pulmonar e uma maior mortalidade comparativamente com a ARDS não relacionada à sépsis (13).

Fases da ARDS

A história natural da ALI/ARDS caracteriza-se por três fases progressivas: exsudativa, proliferativa e fibrótica, cada uma com manifestações clínicas, histológicas e radiográficas características (2, 4, 19, 23, 25).

Fase aguda ou exsudativa

A fase aguda ou exsudativa caracteriza-se por um início agudo de insuficiência respiratória em doentes com fatores de risco (19). As alterações das trocas gasosas na ARDS caracterizam-se por uma hipoxemia grave refratária à administração de oxigénio suplementar, o que pode levar o *shunt* intra-pulmonar direita-esquerda atingir níveis de até 25-35% (20). Em termos radiográficos, os infiltrados bilaterais podem ser irregulares ou assimétricos e pode haver derrame pleural. O edema alveolar envolve predominantemente as zonas inferiores do pulmão, levando à redução da oxigenação e atelectasia (19). Na avaliação tomográfica é possível observar-se a existência de lesões evolutivas que se distribuem de forma heterogénea, com predomínio em áreas dependentes com lesões do tipo consolidações e atelectasias compressivas e áreas não dependentes da gravidade com lesões do tipo hiperdistensão do parênquima pulmonar alterado (20). Também os estudos do lavado bronco-alveolar indicam que mesmo as áreas poupadas podem apresentar inflamação substancial (19). O colapso de grandes áreas dos lobos inferiores diminui acentuadamente a *compliance* pulmonar. Consequentemente ocorre *shunt* intra-pulmonar e hipoxemia que acarretam um aumento do trabalho respiratório que, por sua vez, resulta em dispneia (19). Ocorre hipertensão pulmonar devido à obliteração do leito pulmonar-capilar que pode ser grave e levar a falência ventricular direita (2), bem como ao aumento do espaço morto (19). Por isso, além da hipoxemia grave, a hipercapnia secundária ao aumento do espaço morto pulmonar também é proeminente na ARDS inicial (19).

Nesta fase, os achados patológicos revelam além do dano alveolar difuso com neutrófilos, macrófagos, eritrócitos, membranas hialinas e líquido rico em proteínas nos espaços alveolares, lesão capilar e ruptura do epitélio alveolar (2). As células endoteliais capilares alveolares e os pneumócitos tipo I (células epiteliais alveolares) mostram-se lesionados, o que leva à perda da barreira alveolar normalmente impermeável a líquidos

e macromoléculas. Também estão presentes, nesta fase aguda, concentrações significativas de citocinas (por exemplo, IL-1, IL-8, TNF- α) e mediadores lipídicos (por exemplo, leucotrieno B₄). Em resposta aos mediadores pró-inflamatórios, os leucócitos (especialmente os neutrófilos) seguem para o interstício pulmonar e alvéolos. Além disso, as proteínas plasmáticas condensadas agregam-se nos espaços aéreos com restos celulares e surfactante pulmonar anormal para formar vórtices de membrana hialina. A lesão vascular pulmonar também ocorre cedo na ARDS, com obliteração vascular por micro-trombos e proliferação fibrocelular (19).

A fase exsudativa pode durar os primeiros sete dias após a exposição inicial a um fator de risco. Geralmente está presente nas primeiras 12 a 36 horas após a lesão inicial, mas os sintomas podem permanecer durante cerca de 5 a 7 dias (19).

Apesar de tanto a ALI como a ARDS poderem resolver por completo após esta fase inicial, i.e., as lesões pulmonares entram em fase de recuperação, alguns pacientes progridem para uma alveolite fibrosante com hipoxemia persistente, aumento do espaço morto alveolar e mais diminuição da *compliance* pulmonar (2). Nestes casos, há evidência histológica de fibrose, juntamente com células inflamatórias agudas e crônicas e resolução parcial do edema (2).

Fase de recuperação

A fase de recuperação é caracterizada por uma resolução gradual da hipoxemia e uma melhoria da *compliance* pulmonar. Tipicamente, as anormalidades radiográficas resolvem-se por completo. Na fase de recuperação, ocorre proliferação de pneumócitos tipo II ao longo das membranas basais alveolares que sintetizam surfactante e se diferenciam em pneumócitos tipo I (19). O grau de resolução histológica de fibrose não tem sido bem caracterizado, apesar de em muitos pacientes a função pulmonar voltar ao normal (2). A resolução da ARDS está relacionada com a capacidade em manter a oxigenação dos tecidos, permitindo aos pulmões reparar os danos endoteliais e epiteliais antes da fibrose alterar de forma definitiva o parênquima pulmonar (7).

Fase fibrótica

A fase que se segue é a fibrótica que pode durar entre 7 a 21 dias (19). Embora a maioria dos pacientes recupere de forma rápida e deixe de necessitar do suporte de ventilação mecânica, alguns pacientes desenvolvem uma lesão pulmonar progressiva e iniciam alterações de fibrose pulmonar podendo necessitar de suporte ventilatório a longo prazo (19).

Em termos histológicos, torna-se evidente nesta fase a organização de exsudatos pulmonares que são convertidos em extensas áreas de fibrose ductal alveolar e intersticial. A arquitetura acinar é altamente modificada, levando a alterações semelhantes ao enfisema (19). Ocorre também uma alteração no predomínio de neutrófilos para linfócitos do infiltrado pulmonar (19). A presença do peptídeo pró-colagénio alveolar tipo III, um marcador de fibrose pulmonar, está associada a um curso clínico prolongado e a um aumento da mortalidade (19). As consequências fisiológicas incluem um aumento do risco de pneumotórax, reduções na *compliance* pulmonar e aumento do espaço morto pulmonar (19). Nesta fase tardia, os pacientes apresentam uma morbidade adicional substancial, uma vez que as evidências de fibrose, em qualquer fase de ARDS, estão associadas a um aumento de mortalidade (19).

Epidemiologia da ARDS

Incidência

Uma estimativa precisa da incidência quer da ALI, quer da ARDS tem sido dificultada pela ausência de uma definição uniforme e pela heterogeneidade de causas e manifestações clínicas que a ALI/ARDS podem apresentar (2, 12, 15, 26).

Há uma variedade de estudos epidemiológicos acerca da ARDS/ALI, sendo que a incidência da ARDS varia entre 1.5-13.5 casos por 100.000 habitantes, por ano (27).

Uma das primeiras estimativas feita pelo *National Institutes of Health* (NIH), em 1972, sugeria que a incidência anual nos EUA era de 75/100.000 habitantes (2, 22, 28). Contudo, o primeiro estudo epidemiológico que usou a definição de 1994 relatou incidências anuais consideravelmente mais baixas na Escandinávia: 17.9/100.000 para a ALI e 13.5/100.000 para a ARDS (2).

As estimativas europeias são mais baixas do que as americanas, calculando uma incidência entre 4.2 e 13.5/100.000 habitantes (16). Contudo, a base de dados da *Intensive Care National Audit and Research Centre* (ICNARC) que produz um relatório misto de pacientes admitidos nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), não inclui alguns dados que poderiam ser necessários para identificar com precisão os pacientes com ARDS (16).

A sépsis grave e as múltiplas transfusões estão associadas a uma maior incidência da ARDS, enquanto em pacientes com trauma ou *overdose* de drogas se associa uma incidência mais baixa (22).

Mortalidade

É comumente referido que a mortalidade da ALI/ARDS tem vindo a diminuir desde a primeira descrição (2, 14) e que, nos últimos anos, a mortalidade global em estudos randomizados em pacientes com ALI/ARDS tem sido aproximadamente de 30% (10). Abel *et al*, citado por Stapleton (2005), referiu que a taxa de mortalidade diminuiu de 66% entre 1990 e 1993 para 33% entre 1993 e 1996 (24).

As taxas de mortalidade da ARDS relatadas em vários estudos variam amplamente (29). A estimativa da mortalidade obtida a partir de uma revisão sistemática recente sugere que a mortalidade da ARDS ficou entre os 36-44%, com ligeiras alterações desde 1994 até 2006 (16). Pelo contrário, ensaios clínicos realizados ao longo das duas últimas décadas mostraram uma diminuição clara na mortalidade nas populações em estudo, entre 1997 e 2009 (16). Há vários fatores que podem ter contribuído para a diminuição da mortalidade, inclusive a introdução da ventilação pulmonar protetora (que por sua vez leva a uma hipercapnia permissiva) como método de tratamento, bem como a melhoria das medidas de suporte, como por exemplo o uso precoce de antibióticos, a profilaxia da tromboembolia pulmonar e da úlcera péptica, a adequada fluidoterapia e suporte nutricional, entre outros (16, 29).

Uma revisão sistemática feita por Phua *et al* acerca da mortalidade da ALI/ARDS permitiu constatar que a mortalidade associada à ARDS tem permanecido estática nos 44% para estudos observacionais e em 32% para ensaios clínicos randomizados, desde a introdução da definição da AECC em 1994 (10). A mortalidade em estudos observacionais foi sempre, de forma consistente, mais elevada comparativamente com os ensaios clínicos (10). A idade do paciente foi o único fator encontrado que poderia explicar esta variabilidade entre os diferentes estudos, uma vez que foi um achado consistente em estudos epidemiológicos multicêntricos prévios (10).

As características dos ensaios clínicos que poderão explicar esta mortalidade mais baixa em relação aos estudos observacionais são: tratamento em centros especializados, possibilidade do seguimento de protocolos de ventilação mecânica com melhores resultados e exclusão de pacientes com pior prognóstico (10).

O estudo das tendências da mortalidade ao longo do tempo fornece perspetivas importantes para o tipo de cuidados médicos necessários para uma determinada doença (10). Da mesma forma que outros investigadores encontraram fatores de risco de mortalidade estáveis para doenças como esquizofrenia, enfarte do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva crónica ou diabetes, os resultados de Phua *et al* levantam a questão de qual a razão para que a mortalidade da ARDS não tenha diminuído (10). Muitas

razões são apontadas, entre as quais o número de intervenções terapêuticas efetivas para a ARDS continuar fraco em comparação com o número de intervenções falhadas. Devido ao facto da ALI/ARDS ser definida como uma síndrome que inclui doentes com processos fisiopatológicos múltiplos, os progressos terapêuticos poderão não estar relacionados com a doença especificamente, mas antes a uma otimização do suporte geral (10). Neste sentido, a definição de 1994 da AECC poderá ter contribuído para a estabilização da mortalidade observada após 1994 porque inclui uma população extremamente heterogénea de pacientes que é improvável que responda da mesma forma a uma determinada intervenção (10).

A maioria dos doentes com ARDS acaba por morrer por síndrome séptica com falência multiorgânica (16), o que foi demonstrado por um estudo em que se analisou as causas de morte em pacientes com ARDS e se concluiu que apenas 16% das mortes eram atribuídas à insuficiência respiratória; de facto, a maioria das mortes que ocorreram nos três primeiros dias foram devido à doença subjacente e, quando ocorreram mais tarde, foram devido à síndrome séptica (16).

Incapacidade funcional após sobrevivência

A ARDS representa um importante problema de saúde pública (10, 18, 30). Os pacientes que sobrevivem a qualquer tipo de doença crítica apresentam limitações físicas e psicológicas significativas (16, 31). Embora os parâmetros da função pulmonar tendam a recuperar para o normal até cinco anos após a síndrome (30), é comum haver uma limitação física residual e má qualidade de vida (16). A depressão, a ansiedade e a síndrome pós-traumática, também são muito comuns, mesmo após oito anos da síndrome ter ocorrido (16). Fatores de risco para a depressão são o álcool, o sexo feminino e a idade jovem; fatores de risco para o desenvolvimento de ansiedade são valores da razão PaO_2/FiO_2 mais baixos e a duração da ventilação mecânica (16). O comprometimento cognitivo com défice de atenção, memória e capacidade executiva de tarefas também é comum (16, 18). Por tudo isto, a incapacidade funcional representa um peso económico significativo e, portanto, é importante o desenvolvimento de estratégias de reabilitação física e psicológica para melhorar o resultado nos sobreviventes da ALI/ARDS (15, 16).

Fatores de prognóstico da ARDS

O conhecimento dos fatores de prognóstico dos pacientes com ARDS é importante para estabelecer a gravidade da doença e para o planeamento de novas medidas terapêuticas (32).

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Suchyta *et al*, citado por Steltzer (1997), identificaram fatores modificadores de prognóstico da ARDS: idade, doença de base, gravidade da disfunção multiorgânica e sépsis (1). A insuficiência respiratória *per se* é reconhecida como causa de morte na ARDS em apenas 40% dos pacientes (1).

Em diversos estudos, a disfunção multiorgânica é a principal causa de morte da ARDS, sendo esta considerada como o fator de pior prognóstico (32). Os fatores gerais associados a um pior prognóstico são a idade (devido à diminuição da reserva funcional), alguma escala de prognóstico geral elevada e alguma escala de prognóstico para disfunção multiorgânica elevada (32) (Quadro 5).

Os fatores específicos são a gravidade da hipoxemia (quantificada pela razão PaO₂/FiO₂) e a presença de alguns fatores etiológicos para ARDS como pneumonia, sépsis e choque circulatório (32). Os pacientes cuja etiologia para a ARDS é o trauma têm um melhor prognóstico (32).

Quadro 5 – Fatores que interferem com o prognóstico da ARDS

Fatores demográficos	Idade, sexo e raça
Sinais vitais	Pulso, Tensão arterial.
Exames laboratoriais	Hemograma Análise bioquímica Gasometria, razão PaO ₂ /FiO ₂
Exames radiológicos	Radiografia do tórax e TC torácica
Escalas de prognóstico gerais	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> (APACHE) <i>Simplified Acute Physiology Score</i> (SAPS) <i>Mortality Prediction Model</i>
Escalas de prognóstico específicas	<i>Lung Injury Scoring System</i> (LISS)
Escalas de disfunção multi-orgânica	<i>Multiple Organ Dysfunction Score</i> (MODS) <i>Logistic Organ Dysfunction Score</i> <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> (SOFA)
Tratamento	Tratamentos como proteína C ativada. Modalidade de ventilação (volume corrente pequeno, PEEP elevada, ventilação de alta frequência), etc.

À procura da melhor definição da ARDS

Ao longo dos anos, sempre houve um grande interesse em estudar e saber mais acerca da ARDS dada a ausência de uma definição consistente e globalmente aceite que dificulta os estudos de prevalência, mortalidade, sobrevida e gravidade que possam ser encarados como referências globais.

A escala de LISS, apresentada em 1988 por Murray *et al*, foi utilizada em muitos estudos, mas ainda não foi validada porque não está esclarecido que indivíduos com uma pontuação semelhante tenham graus de lesão pulmonar semelhante e o mesmo

prognóstico (13). Esta escala também não considera o efeito do tempo na gravidade e não é específica para a ARDS.

Apesar dos critérios de diagnóstico da ARDS, dados a conhecer em 1994 na AECC, serem aceites globalmente, os valores específicos daquelas variáveis e condições variam muito entre clínicos e investigadores (2), sendo a ARDS muitas vezes não reconhecida pelos clínicos, como demonstrado por vários estudos (33). Por esta razão, acabam por permitir a inclusão de um conjunto heterogéneo de doentes, assim como diferentes tipos de lesão pulmonar que podem originar uma resposta pulmonar semelhante. Além disto, a simplicidade destes critérios pode trazer desvantagens uma vez que há fatores como a doença subjacente que não são tidos em consideração e o critério de presença de infiltrados bilaterais na radiografia do tórax consistente com a presença de edema pulmonar não é suficientemente específico para ser aplicado consistentemente pelos médicos experientes (2).

Num estudo de Villar *et al*, citado por Villar (2011), em que 56 pacientes foram avaliados de acordo com os critérios da AECC, constatou-se que a PaO₂ em resposta ao PEEP permitia a separação dos pacientes em dois grupos com diferentes gravidades e resultados e era incapaz de identificar um grupo homogéneo de indivíduos (13). Neste estudo, um mesmo doente poderia integrar os critérios de ARDS quando a PaO₂ fosse avaliada com PEEP de zero, mas não integrava os critérios quando a PaO₂ fosse avaliada com PEEP de 5 ou 10 cmH₂O (13). Estes resultados mostram os principais problemas encontrados quando se quer comparar resultados em diferentes ensaios clínicos que avaliam estratégias de ventilação. Com o objetivo de determinar o impacto dos níveis de PEEP e FiO₂ na classificação dos pacientes que preenchem os critérios da definição de ARDS da AECC, Villar *et al*, citado por Villar (2011), avaliaram o impacto das formas de ventilação-padrão aplicadas no dia em que os doentes eram identificados como tendo ARDS e nas 24 horas seguintes (3). Dos 170 pacientes estudados, apenas 58% destes preenchiam os critérios de ARDS quando avaliados com PEEP \geq 10 cmH₂O e FiO₂ \geq 0.5 às 24 horas (3). Este trabalho, portanto, demonstrou a grande variabilidade na avaliação da gravidade de lesão pulmonar em pacientes que enquadram na definição de ARDS proposta na AECC em 1994 (13).

À procura de biomarcadores para a ARDS

Vários autores têm questionado até que ponto é útil o conceito da ARDS como síndrome, pelo facto de não existir nenhum sinal clínico ou teste diagnóstico patognomónico (13). Villar *et al* postularam que a estratificação de variáveis respiratórias e ventilatórias no início da ARDS poderia ajudar a identificar e seleccionar (para ensaios

clínicos) pacientes com diferentes níveis de risco (3). Avaliando 220 pacientes com ARDS incluídos em dois ensaios multicêntricos e ventilados em estratégia de proteção pulmonar, e usando dados demográficos, pulmonares e ventilatórios recolhidos no início da ARDS, estes autores derivaram e validaram um modelo preditivo simples, demonstrando que a distribuição de percentis para a idade, pressão das vias aéreas (ppl) e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no início da ARDS identificava subgrupos com mortalidades bastante diferentes (3). No entanto, na ARDS não há correlação patognomónica entre características clínicas e laboratoriais, isto é, não existem dados que relacionem uma razão específica de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ com alterações estruturais específicas na membrana alveolar-capilar (3).

A identificação dos mecanismos moleculares responsáveis pela ARDS tem sido um dos principais obstáculos para o sucesso do diagnóstico e do tratamento (3). É portanto plausível que uma nova definição baseada em critérios bioquímicos específicos de inflamação pulmonar consiga fornecer uma melhor estratificação e identificação de uma população mais homogénea de pacientes com ARDS e ALI (3). Assim, tem vindo a ser estudada a possibilidade de identificar biomarcadores preditivos da ARDS, apropriados para a identificação precoce, para o diagnóstico e a avaliação da gravidade da lesão pulmonar, capazes ainda de fornecer informação para uma apropriada estratificação dos pacientes em risco de ARDS. Idealmente, um biomarcador deve ter uma grande sensibilidade e especificidade, ser fácil de quantificar no sangue, ar expirado, ou outra amostra biológica, não ser afetado pelo tratamento e ter uma boa relação custo-benefício (3). Por exemplo, a troponina é um biomarcador que deteta lesão do miocárdio e é usada para estratificar o risco e a intervenção terapêutica em pacientes com doença coronária (3). Representando a ARDS uma via comum de diversos eventos e doenças, parece improvável que um único biomarcador seja capaz de solucionar o problema e ainda são necessários estudos de confirmação para validação destes resultados (13). Em vez disso, um modelo clínico preditivo ou a combinação deste modelo com um biomarcador proporcionaria uma melhor definição da ALI/ARDS (3).

Recentemente, tem havido esforços para identificar biomarcadores no líquido de edema pulmonar e no sangue dos pacientes com ARDS (3). Foi postulado que devido ao aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, as proteínas passam para a circulação (3), daí que muitas proteínas envolvidas na fisiopatologia da ALI/ARDS têm sido sugeridas como potenciais marcadores biológicos (13). Donnelly *et al* descobriram que os pacientes em risco para ARDS que tinham níveis mais elevados de interleucina-8 (IL-8) no lavado broncoalveolar progrediam subsequentemente para ARDS (3). Em 180

pacientes com sépsis grave, Villar *et al* encontraram uma direta correlação entre os níveis de lipopolissacarídeo ligado a proteínas e a gravidade da lesão pulmonar, o que sugere que séries de lipopolissacarídeos ligados a proteínas podem ser úteis como biomarcadores para a identificação de pacientes em risco para o pior resultado e com as maiores probabilidades de desenvolver ARDS induzida pela sépsis (3). Ware *et al* analisaram uma combinação de oito biomarcadores que refletem a lesão endotelial e epitelial pulmonar, inflamação e coagulação em 549 pacientes na rede de triagem de pacientes com ARDS de baixa *versus* alta PEEP e, apesar de terem encontrado que uma combinação de biomarcadores e preditores clínicos foi superior aos preditores clínicos ou biomarcadores isolados para prever a mortalidade ou estratificar pacientes com ALI/ARDS, a sensibilidade e especificidade para ARDS era baixa (3). Finalmente, Determann *et al* mediram os níveis plasmáticos das células de Clara (CC16) em 22 pacientes com pneumonia e em 15 controlos e descobriram que os níveis plasmáticos de CC16 eram três vezes superiores em pacientes com ALI/ARDS com uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 92% (3). Além disso, os níveis plasmáticos de CC16 estavam elevados 24-48 horas antes da ALI/ARDS ter sido diagnosticada, o que sugere que a CC16 poderá prever o desenvolvimento da ALI/ARDS (3).

A definição de Berlim

Apesar da definição da AECC ter sido amplamente divulgada e aplicada, surgiram várias questões acerca dos seus critérios de diagnóstico, como sendo a ausência de critérios específicos a definir o que é o início agudo, a sensibilidade da razão PaO_2/FiO_2 a diferentes mecanismos de ventilação, os critérios radiográficos dificilmente reproduzíveis e as dificuldades em distinguir do edema hidrostático (34) (Quadro 6).

Por esta evidente necessidade em atualizar a definição da AECC, a *European Society of Intensive Care Medicine* convocou um painel de especialistas internacionais para rever a definição da ARDS, com o conhecimento da *American Thoracic Society* e da *Society of Critical Care Medicine*, com o objetivo de atualizar a definição com novos dados epidemiológicos para poder enfrentar as atuais limitações da definição da AECC e explorar novas variáveis que surgem como definidoras (34).

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Quadro 6 – Limitações da definição da AECC e objetivos a propor com a definição de Berlim (adaptado de Ranieri *et al*) (34)

	Definição AECC	Limitações definição AECC	Abordado na definição de Berlim
Tempo	Início agudo	Sem definição	Período de tempo agudo especificado
Categoria ALI	Todos os pacientes com PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	Má-interpretação como sendo PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300 mmHg, gerando confusão dos termos ALI/ARDS	3 subgrupos exclusivos da ARS, subdivididos por classes Termo ALI excluído
Hipoxemia	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg, independentemente do valor PEEP	Razão PaO ₂ /FiO ₂ inconsistente, devido ao efeito do PEEP e/ou FiO ₂	Nível mínimo de PEEP associado a cada subgrupo O efeito da FiO ₂ é menos relevante no subgrupo de ARDS severo
Radiográfica torácica	Infiltrados bilaterais	Baixa reprodutibilidade inter-observadores	Crítérios clarificados Foram criados exemplos radiográficos
Pressão de encravamento (pressão capilar pulmonar de oclusão – <i>wedge pressure</i>)	≤18mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão auricular esquerda	Pode coexistir uma elevada <i>wedge pressure</i> com a ARDS Baixa reprodutibilidade inter-observadores para avaliar a <i>wedge pressure</i> e a hipertensão auricular esquerda	A exigência da <i>wedge pressure</i> foi removida Edema hidrostático não deve ser a causa principal do edema pulmonar Exemplos clínicos foram criados para excluir edema hidrostático
Fatores de risco	Nenhum	Não incluídos formalmente na definição	Foram incluídos Quando não identificados, é necessário excluir objetivamente o edema hidrostático

AECC: American-European Consensus Conference; ALI: Acute Lung Injury; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; FiO₂: fraction of inspired oxygen; PaO₂: arterial partial pressure of oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

Este grupo de especialistas propôs uma nova definição de ARDS com novos critérios, que se passa a citar: a) início até uma semana na presença de um fator de risco conhecido, ou aparecimento/agravamento de sintomas respiratórios; b) infiltrados bilaterais nos exames de imagem torácica (telerradiografia ou tomografia computadorizada) não explicados por efusões, colapso pulmonar ou nódulos pulmonares; c) o edema deve

ter origem numa insuficiência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluídos e recomenda-se uma avaliação objetiva para excluir edema hidrostático quando nenhum fator de risco está presente; d) com base no grau de hipoxemia, surgem três categorias mutuamente exclusivas da ARDS: leve ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), moderada ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) e severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg), e ainda quatro variáveis para a ARDS severa: gravidade radiográfica (número de quadrantes pulmonares afetados), *compliance* pulmonar ≤ 40 mL/cmH₂O, PEEP ≥ 10 cmH₂O e, por fim, o volume expiratório corrigido por minuto ≥ 10 L/min (Quadro 7) (34).

Esta definição proposta em Berlim foi avaliada empiricamente, usando uma meta-análise com 4188 pacientes com ARDS, provenientes de quatro conjuntos de estudos clínicos multicêntricos e 269 pacientes provenientes de três estudos unicêntricos para dados fisiológicos. As quatro variáveis auxiliares não contribuíram para a validade preditiva da ARDS grave em termos de mortalidade e, por este motivo, foram removidas da definição (34).

Usando a definição de Berlim, os estadios da ARDS leve, moderada e severo foram associados a uma maior mortalidade (27%, IC 24-30%; 32%, IC 95% 29-34%; 45%, IC 95% 42-48%, respetivamente; valor $P=0.001$) e também a um aumento da duração média da ventilação mecânica naqueles que sobreviveram (5 dias, intervalo interquartil (IQR) 2-11; 7 dias, IQR 4-14; 9 dias, IQR 5-17, respetivamente; valor $P=0.001$).

Comparativamente com a definição da AECC, a definição final proposta em Berlim apresenta uma validade preditiva da mortalidade melhor e acaba por abordar muitas das limitações da antiga definição (34).

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Quadro 7 – A definição de Berlim da Síndrome de *Stress* Respiratório Agudo, adaptado de Ranieri et al (34)

Início	Até uma semana quando é identificado um fator de risco conhecido ou surge agravamento ou aparecimento de sintomas respiratórios
Exame de imagem torácica (Radiografia ou TC)	Infiltrados bilaterais. Necessário excluir possibilidade de efusões, colapso pulmonar ou nódulos pulmonares.
Origem do edema pulmonar	Assegurar de que se trata de uma insuficiência respiratória que não pode ser explicada totalmente nem por insuficiência cardíaca, nem por sobrecarga de fluídos Se nenhum dos fatores de risco da ARDS estiver presente, é recomendada uma avaliação objetiva para excluir edema hidrostático.
Oxigenação	
Leve	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ e } > 200$; PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderada	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ e } > 100$; PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Grave	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

CPAP: continuous positive airway pressure; FiO₂: fraction of inspired oxygen; PaO₂: arterial partial pressure of oxygen; PEEP: positive end-expiratory pressure.

Conclusão

O conhecimento da história, epidemiologia, etiologia e fisiopatologia da ARDS permitirá a melhoria dos cuidados prestados aos doentes e, potencialmente, prevenir, diagnosticar de forma mais atempada e mais correta, tratar de forma mais eficaz, reduzir a mortalidade associada e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Neste sentido, numa altura em que é apresentada uma nova proposta de classificação, surge este trabalho de investigação que pretende aplicá-la nos doentes do SCI do HSA/CHP, diagnosticados com ALI/ARDS de acordo com a classificação anterior e estudando as mais valias que esta nova classificação pode apresentar em relação àquela que tem sido usada até ao momento.

Fundamentos e objetivos do estudo

Problemas

- Não existe uma definição / classificação para a síndrome de ARDS globalmente aceite pela comunidade médica e completamente satisfatória do ponto de vista clínico.
- A falta de consenso a este respeito pode explicar a heterogeneidade dos resultados obtidos em estudos que procuraram avaliar a incidência desta síndrome, assim como a morbilidade e mortalidade associadas.

Questões

- A nova classificação da ARDS, ao considerar três graus de gravidade, tem mais utilidade clínica do que a classificação de 1994, i.e., permite identificar subgrupos mais homogêneos de doentes no que respeita a fatores de risco, morbilidade e mortalidade?
- A nova classificação identifica mais doentes com ARDS do que a classificação anterior, i.e., que fração dos doentes que anteriormente tinha o diagnóstico de ALI cabe agora na classificação de ARDS? Em que categorias?
- A nova classificação tem impacto nas decisões terapêuticas, i.e., a sua aplicação determinaria uma atitude terapêutica diferente em alguns casos, em relação à classificação anterior?
- Os resultados do SCI do HSA/CHP são consistentes com os resultados de outros estudos semelhantes?

Hipóteses de trabalho

- H_a : A nova definição de ARDS tem vantagens em relação à anterior
- H_x : A nova definição de ARDS não traz benefícios em relação à anterior.

Objetivos do estudo

Objetivo geral

Reclassificar os doentes diagnosticados no SCI do HSA/CHP como tendo ALI/ARDS de acordo com a nova classificação e verificar em que medida esta é mais vantajosa do ponto de vista clínico do que a anterior.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Objetivos específicos

Comparar o desempenho das duas classificações no que respeita à identificação de subgrupos homogéneos de doentes com ALI/ARDS, no que respeita a fatores de risco, morbilidade e mortalidade

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Intervenientes

Instituições, Departamentos e Serviços

- Centro Hospitalar do Porto (CHP)
 - Hospital de Santo António (HSA)
 - Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI1).

Equipa de Investigação

Constituição

Aluno

- Sara Silva: Aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP

Orientadores do projeto

- Fernando Rua: Médico, Chefe de Serviço de Cuidados Intensivos, Diretor do Serviço de Cuidados Intensivos 1 do HSA/CHP; Orientador.
- Miguel Tavares: Médico, Assistente Hospitalar Graduado em Medicina Interna, com a subespecialidade de Cuidados Intensivos - Serviço de Cuidados Intensivos 1 do HSA/CHP; Co-orientador.

Supervisor da DIIC

- Margarida Lima: Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada, SHC do HSA/CHP; Professora Auxiliar Convidada do ICBAS/UP; Regente da DIIC.

Outros investigadores

- Sónia André, Médica, Pneumologista, Assistente Hospitalar, Serviço de Cuidados Intensivos 1 do HSA/CHP

Funções e responsabilidades

- A concepção e elaboração da proposta e a execução do projeto são da responsabilidade do Aluno;
- Os Orientadores acompanharão o aluno na elaboração de proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados;
- A Regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua concepção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados;
- Os restantes investigadores colaborarão em aspetos específicos do projeto, conforme especificado adiante.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Tempo dedicado ao projeto

Nome e apelido	Função	% Tempo de dedicado ao projeto	Nº de meses	Pessoas * Mês
Sara Silva	Aluno	10,0%	22	2,20
Dra. Sónia André	Investigadora	5,0%	12	0,60
Dr. Fernando Rua	Orientador	2,5%	22	0,55
Dr. Miguel Tavares	Co-orientador	2,5%	22	0,55
Dr. Margarida Lima	Supervisor	2,5%	22	0,55
Total				5,55

Condições e motivações para a realização do estudo

Capacidades instaladas e recursos disponíveis

As várias tarefas da investigação irão ser realizadas no SCI do HSA-CHP. Os materiais necessários à investigação serão um computador com acesso ao Sistema de Apoio ao Médico (SAM).

Mérito da equipa de investigação

Os orientadores, Dr. Fernando Rua e Dr. Miguel Tavares, são médicos especialistas de Pneumologia e Medicina Interna, com a sub-especialização em Cuidados Intensivos e uma grande experiência na área da Medicina do Doente Crítico. Têm ainda uma vasta atividade científica, traduzida pela colaboração em projetos de investigação e estudos multicêntricos e pela publicação de livros e artigos científicos. As suas atividades de investigação centram-se nas áreas da ventilação mecânica e de desenvolvimento de sistemas informáticos de suporte à decisão clínica em Cuidados Intensivos (Dr. Fernando Rua), assim como na área das síndromes de falência cardíaca aguda (Dr. Miguel Tavares). Esta experiência é garantia de que o estudo será conduzido de acordo com as Boas Práticas.

Motivações pessoais para a realização do estudo

Pode definir-se a Investigação Clínica como aquela que é realizada em doentes, com intervenções que são relevantes para aqueles e cujos resultados devem servir de base à decisão de diagnosticar, tratar ou de fazer um prognóstico das patologias que os afetam. Neste sentido, a minha principal motivação para a Investigação Clínica, é aprender e saber que poderei contribuir para o avanço e melhoria dos cuidados dos doentes. Como estudante de Medicina, ainda estou numa fase muito precoce do

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

processo de aprendizagem, mas a aprendizagem e o envolvimento que um projeto de investigação acarretam são, na minha opinião, uma mais-valia, para que no futuro o tratamento prestado aos doentes seja o melhor.

Desta forma, penso que a área do doente crítico, tem vindo a sofrer constantes avanços pelo que a sua investigação é fundamental. O doente crítico é um desafio para todos os profissionais de saúde daí que a atualização do conhecimento seja fulcral para assegurar a melhor prestação de cuidados.

Por tudo isto, o meu interesse por esta área e em particular pelo tema do meu projeto de investigação, surgem aquando novos desenvolvimentos e atualizações acerca do tema ARDS. Procuro com este projeto poder contribuir e atingir os objetivos daquilo que se entende ser uma investigação clínica.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Metodologia

Critérios de revisão da literatura

- Base de dados eletrónica consultada: Medline
- Motor de busca consultado: Google scholar
- Foram ainda consultadas as seguintes ferramentas eletrónicas de consulta: PubMed, B-On, Scielo,
- Critérios de localização e seleção de documentos:

Foram pesquisados artigos de revisão, originais e ensaios clínicos em português, inglês e espanhol, de acordo com as palavras-chave *Acute respiratory distress syndrome, acute lung injury, ARDS, ALI, epidemiology, prognostic factors*, desde 1900 a 2011.

Foram incluídos também outros artigos sugeridos quer pelo orientador, quer pelo coorientador, principalmente aqueles inacessíveis por via eletrónica devido à sua data de publicação.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

Estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter descritivo, transversal e de âmbito clínico.

Fases do estudo

O estudo será desenvolvido em três fases:

- a) Na primeira fase será feita a identificação dos casos.
- b) Na segunda fase será feita a colheita dos dados e o seu registo em ficheiro Excel anonimizado.
- c) Na terceira fase será efetuada a análise estatística e interpretação dos dados.

Universo, população e amostra

Universo

Os doentes críticos internados em SCI.

População

Os doentes críticos internados no SCI do HSA/CHP.

Estima-se que sejam admitidos neste serviço cerca de 30 doentes por mês.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Amostra

Doentes com critérios para ALI ou ARDS, internados no SCI do HSA/CHP, durante dois períodos: Março a Setembro de 2011 e Março a Setembro de 2012.

Estima-se que sejam internados, anualmente, cerca de 360 doentes no SCI do HSA/CHP. De acordo com a literatura, a incidência de ARDS/ALI nos doentes internados nos SCI será de cerca de 15%, ou seja, espera-se que no período do estudo (6 meses) sejam diagnosticados cerca de 27 doentes com ARDS, perfazendo um total de 54 doentes expectáveis para a amostra em estudo.

Seleção dos participantes

Serão seleccionados os doentes com critérios para ARDS ou ALI internados no SCI do HSA/CHP durante dois períodos: Março a Setembro de 2011 e Março a Setembro de 2012.

Crítérios de elegibilidade

Crítérios de inclusão

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ e $< 200 \text{ mmHg}$
- Infiltrados bilaterais difusos na radiografia torácica
- Início agudo
- Hipoxemia arterial

Crítérios de exclusão

- Apresentar insuficiência cardíaca no momento do diagnóstico
- Dados insuficientes no processo clínico

Plano de Trabalho

Tarefas associadas ao projeto

Lista de tarefas

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

Nº da tarefa	Designação da tarefa	Data de início	Data de conclusão
1	Identificação dos casos	15/07/2012	15/09/2012
2	Recolha dos dados	15/09/2012	15/02/2013
3	Análise dos dados e interpretação dos resultados	17/02/2013	17/04/2013

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Descrição das tarefas

Tarefa 1: Identificação dos casos	
Duração:	2 meses
Data prevista para o início:	15/07/2012
Data prevista para a conclusão:	15/09/2012
Instituições, Departamentos e Serviços:	HSA/CHP – SCI
Objetivos:	Identificar os doentes com ARDS ou ALI internados no SCI entre Março e Setembro de 2011 e Março e Setembro de 2012
Descrição:	Com base nos registos hospitalares, proceder-se-á à identificação dos casos
Investigadores envolvidos:	Orientadores
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Competirá aos Orientadores efetuar as diligências necessárias para a obtenção da lista de doentes a facultar à aluna.
Tarefa 2: Recolha dos dados	
Duração:	6 meses
Data prevista para o início:	15/09/2012
Data prevista para a conclusão:	15/02/2013
Instituições, Departamentos e Serviços:	HSA/CHP – SCI
Objetivos:	Recolha e registo dos dados
Descrição:	Serão consultados os processos clínicos e verificados os critérios de elegibilidade. Proceder-se-á à recolha dos dados (em anexo) e ao seu registo em ficheiro Excel, após anonimização.
Investigadores envolvidos:	Sara Silva (aluna); Dra. Sónia André (investigadora); Orientadores
Funções e responsabilidades dos investigadores:	A efetuar pela aluna, com a supervisão e o apoio dos orientadores
Tarefa 3: Análise e interpretação dos resultados	
Duração:	2 meses
Data prevista para o início:	17/02/2013
Data prevista para a conclusão:	17/04/2013
Instituições, Departamentos e Serviços:	HSA/CHP – SCI
Objetivos:	Análise e interpretação dos resultados
Descrição:	Pretende-se organizar a informação e proceder à sua análise estatística, bem como a interpretação dos resultados.
Investigadores envolvidos:	Sara Silva (aluna); Dra. Sónia André (investigadora); Orientadores
Funções e responsabilidades dos investigadores:	A tarefa será da responsabilidade da aluna. A análise estatística será feita com a colaboração de um técnico de Bioestatística. Os Orientadores colaborarão na interpretação.

Material e métodos

Instrumentos de recolha de dados

Na colheita de dados será usada a informação dos processos clínicos eletrónicos dos doentes internados no SCI-HSA/CH, onde constam os registos médicos feitos na aplicação informática SAM (Sistema de Apoio ao Médico) e os registos de enfermagem dos mesmos doentes feitos na aplicação informática SAPE (Sistema de Apoio à Enfermagem). Eventualmente poderá recorrer-se ao processo clínico em papel dos doentes para completar possíveis falhas no processo eletrónico.

Como instrumento de recolha de dados será usado o formulário que consta em anexo.

Análise de dados

Após codificação os dados serão inseridos em folha de cálculo Excel e, posteriormente transferidos para a aplicação informática SPSS – PASW (*Statistical Package for the Social Sciences*), onde será feita a sua análise.

Esta análise irá compreender uma estatística descritiva, usando medidas de tendência central e de dispersão para sumarizar os resultados obtidos e gráficos e tabelas para os ilustrar, e, quando oportuno, uma estatística correlacional e inferencial.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Calendarização

Duração

Global: 22 meses Planeamento: 9 meses. Execução: 10 (+ 3) meses.

Datas de início e conclusão

Global: Setembro de 2011 a Julho de 2013

Planeamento: Setembro de 2011 a Maio/Junho de 2012

Execução: Julho de 2012 a Abril de 2013 (+ 3 meses)

Cronograma anual das atividades desenvolvidas

	ANO LECTIVO 2011/2012													ANO LECTIVO 2012/2013											
Mês	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07		
Escolha área	x																								
Integração equipa		x																							
Escolha tema e assunto		x																							
Identificação problemas		x																							
Formulação questões			x																						
Delineamento hipóteses			x																						
Definição objetivos			x	x																					
Revisão bibliográfica		x	x	x																					
Conceção estudo		x	x	x	x																				
Redação proposta				x	x	X	x	x																	
Submissão proposta									x	x															
Apresentação proposta										x															
Execução projeto											x	x	x	x	x	x	x	x							
Análise resultados																		x	x	x					
Apresentação resultados																						x			
Relatório execução																				x	x	x			
Dissertação MIM																						x	x		

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Cronograma de execução do projeto

		ANO LECTIVO									
		2011/2012		2012/2013							
Fase	Tarefa	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04
	Identificação dos casos	X	X								
	Recolha dos dados			X	X	X	X	X	X		
	Análise e interpretação dos resultados								X	X	X

Metas a atingir no âmbito do projeto (milestones)

Estudo iniciado: Julho 2011

Casos identificados: Agosto 2012

Dados recolhidos e introduzidos em ficheiro informático: 15 de Fevereiro 2013

Dados tratados, analisados e interpretados: 17 de Abril de 2013

Entregas a efetuar no âmbito do projeto (deliverables)

Entrega da proposta do projeto: Maio de 2012

Apresentação dos resultados: Junho 2013

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Indicadores de produção

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (Junho de 2012)
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (Julho 2013)

Outras possibilidades, a combinar com os Orientadores:

- Apresentação oral da proposta em reunião de Serviço (Maio / Junho de 2012)
- Apresentação oral dos resultados em reunião de Serviço (Maio / Junho de 2013)
- Apresentação dos resultados em poster, em reunião científica (2013)

Trabalhos escritos

- Proposta de projeto de investigação (Maio de 2012)
- Dissertação de MIM (Julho de 2013)

Outras possibilidades, a combinar com os Orientadores:

- Artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2013).

Referências Bibliográficas

1. Steltzer H, Krafft P. Prognosis of ARDS patients: light at the end of the tunnel? *Intensive Care Med.* 1997;23(8):803-5.
2. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine.* 2000;342(18):1334-49. Epub 2000/05/04.
3. Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome? *Respiratory care.* 2011;56(10):1539-45. Epub 2011/10/20.
4. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual review of pathology.* 2011;6:147.
5. Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RVC, Lamin R, Oliveira J, Pinto S. Precisão do diagnóstico clínico da síndrome do desconforto respiratório agudo quando comparado a achados de necropsia. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):423-28.
6. Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Molecular Medicine.* 2011;17(3-4):293.
7. Bone R, Balk R, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers T, et al. Adult respiratory distress syndrome. Sequence and importance of development of multiple organ failure. The Prostaglandin E1 Study Group. *Chest.* 1992;101(2):320-6.
8. Garcia CSNB, Pelosi P. Diferenças entre as Formas Pulmonares e Extrapulmonares da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Pulmão RJ.* 2011;20(1):19-23.
9. Shimada Y, Yoshiya I, Tanaka K, Sone S, Sakurai M. Evaluation of the progress and prognosis of adult respiratory distress syndrome. Simple respiratory physiologic measurement. *Chest.* 1979;76(2):180-6.
10. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2009;179(3):220-7. Epub 2008/11/18.
11. Wyncoll DLA, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet.* 1999;354(9177):497-501.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225-32. Epub 1994/01/01.
13. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Current opinion in critical care.* 2011;17(1):13-7. Epub 2010/12/15.

14. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*. 1971;60(3):233-9. Epub 1971/09/01.
15. Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2010;23(4):243-52.
16. Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgraduate medical journal*. 2011;87(1031):612-22. Epub 2011/06/07.
17. Cunningham AJ. Acute respiratory distress syndrome--two decades later. *The Yale journal of biology and medicine*. 1991;64(4):387-402. Epub 1991/07/01.
18. Detsky M, Stewart T. Long-term outcomes of patients after acute respiratory distress syndrome: hard work for nothing? *Minerva anesthesiologica*. 2010.
19. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th Edition: McGraw-Hill; 2008.
20. Barbas C. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Definição. Sumário Content. 2011;20(1):62.
21. Meaghan M. Taylor R, CRNP/ACNP. ARDS Diagnosis and Management Implications for the Critical Care Nurse. *Dimens Crit Care Nurse*. 2005.
22. Hudson LD, Steinberg KP. Epidemiology of Acute Lung Injury and ARDS*. *Chest*. 1999;116(suppl 1):74S-82S.
23. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Internal Medicine*. 2009;48(9):621-30.
24. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32. Epub 2005/08/16.
25. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine* / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. v. <1-2 > p.
26. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51-61. Epub 2003/10/22.
27. Lewandowski K. Epidemiological data challenge ARDS/ALI definition. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):884-6.
28. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011:1-10.

29. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008;133(5):1120-7.
30. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2011;364(14):1293-304. Epub 2011/04/08.
31. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-Year Outcomes in Survivors of the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):683-93.
32. Rocco JR. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: Fatores Prognósticos. *Pulmão RJ*. 2011;20(1):55-8.
33. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban As, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions*. *Critical Care Medicine*. 2005;33(10):2228-34.
34. V. Marco Ranieri M, Gordon D. Rubenfeld, MD, MSc, B. Taylor Thompson, MD, Niall D. Ferguson, MD, MSc, Ellen Caldwell, MS, Eddy Fan, MD, Luigi Camporota, MD, Arthur S. Slutsky, MD. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2012 Published Online: May 21, 2012.
35. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT. Defining ARDS: do we need a mandatory waiting period? *Intensive care medicine*. 2013;1-4.
36. Sigurdsson M, Sigvaldason K, Gunnarsson T, Moller A, Sigurdsson G. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(1):37-45.
37. Matthay MA, Song Y, Bai C, Jones KD. The acute respiratory distress syndrome in 2013. *Translational Respiratory Medicine*. 2013;1(1):10.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

QUESTÕES ÉTICAS

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Informação dos participantes e consentimento informado

O estudo consiste exclusivamente numa revisão casuística e não acarreta nenhum risco, nenhum incómodo nem nenhum tipo de despesa para os doentes ou seus familiares.

Desta forma, solicita-se dispensa de consentimento informado através de carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética (em anexo).

Outras questões com implicações éticas

Riscos e benefícios

A participação no estudo não traz nenhum risco nem benefício aos participantes.

Confidencialidade e anonimização

É garantida a confidencialidade dos dados. O registo dos dados para fins de investigação será feito em base de dados anonimizada em ficheiro Excel, conforme o modelo que segue em anexo. A chave de cruzamento entre a identificação dos doentes e o código identificador ficará na posse dos orientadores.

Outros aspetos

Consulta de dados dos processos clínicos: segue as normas próprias do HSA/CHP: a aluna terá acesso aos dados relevantes para a presente proposta de investigação, sendo a consulta dos processos clínicos efetuada sob supervisão e responsabilidade dos Orientadores.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

PLANO FINANCEIRO

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Orçamento

Não serão efetuadas consultas, internamentos, exames complementares de diagnóstico no CHP, no âmbito do projeto.

	Custo estimado (€)
Material administrativo (fotocópias, folhas, etc.)	100,00
Impressão de poster para apresentação de resultados	50,00
Inscrição aluno em congresso médico	200,00
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	50,00
TOTAL	€500,00

Financiamento

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

GLOSSÁRIO

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Abreviaturas

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

ALI: Acute Lung Injury

AECC: American-European Consensus Conference

PEEP: Positive End-Expiratory Pressure

Siglas e acrónimos

CHP, Centro Hospitalar do Porto

DACIE, Departamento de Anestesiologia, Cuidados Intensivos e Emergência

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

HSA, Hospital de Santo António.

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica.

MIM, Mestrado Integrado em Medicina.

SCI1, Serviço de Cuidados Intensivos 1

UP, Universidade do Porto.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

ANEXOS

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

LISTA DE ANEXOS

- Folha de rosto de estudo de investigação
- Pedidos de autorização (Presidente do Conselho de Administração do CHP, Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP, Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP).
- Termos de responsabilidade (Aluno, Orientador, Regente da DIIC)
- Autorizações locais (Departamentos e Serviços do CHP envolvidos no projeto)
- Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP a solicitar dispensa de consentimento informado
- Dados a recolher dos processos clínicos

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Lista de documentos TRABALHOS ACADÉMICOS DE INVESTIGAÇÃO (que conferem grau)

	Data de entrega (ou NA, não aplicável)	Secretariado (Assinatura)
Documentos comprovativos		
Inscrição em Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento	NA	
Cartas do Aluno, a solicitar autorização institucional		
Presidente do Conselho de Administração	X	
Presidente da CES	X	
Director do DEFI	X	
Termos de responsabilidade de Alunos e Orientadores		
Aluno	X	
Orientador do Projecto	X	
Supervisor do Projecto, Docente responsável pela DIIC	X	
Termos de autorização local (no CHP)		
Responsáveis por Unidades / Gabinetes / Sectores*	NA	
Directores de Serviço	X	
Directores / Conselhos de Gestão de Departamentos	X	
Proposta		
Folha de Rosto do Estudo de Investigação (modelo próprio)	X	
Proposta de Trabalho Académico de Investigação	X	
Anexos		
Curriculum Vitae do Aluno	NA	
Termo de Consentimento Informado	NA	
Folheto com informação para dar aos Participantes	NA	
Carta a solicitar dispensa de Consentimento Informado*	X	
Inquéritos / questionários ou guiões de entrevistas*	NA	
Formulário para recolha de dados dos processos clínicos*	X	
Outros documentos*	X	

* **Se aplicável.**

SECRETARIADO: Data de conclusão da entrega de documentação

Data
____/____/____

Assinatura

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Folha de rosto do estudo de investigação

TÍTULO

CONTRIBUTO PARA UMA MELHOR ABORDAGEM CLÍNICA DA SÍNDROME DE STRESS RESPIRATÓRIO AGUDO (ARDS): COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO EM VIGOR DESDE 1994 E A NOVA CLASSIFICAÇÃO, PROPOSTA EM 2011

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação X (Mestrado Integrado em Medicina)

VERSÃO

Novo X

CALENDARIZAÇÃO

Data início: 09/2012

Data conclusão: 07/2013

Execução: Início: 07/2012

Conclusão: 04/2013

Prazo a cumprir: 07/2012

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

SARA SILVA: aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do curso de mestrado integrado em medicina (MIM) do ICBAS/UP. TM:917 682 662; E-mail: sara_icsilva@hotmail.com

Orientadores do projecto

FERNANDO RUA: Médico, Chefe de Serviço de Cuidados Intensivos, Diretor do Serviço de Cuidados Intensivos 1 do CHP; Orientador. E-MAIL: fernandorua.sci@hgsa.min-saude.pt

MIGUEL TAVARES: Médico, Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna, com a Subespecialidade de Cuidados Intensivos - Serviço de Cuidados Intensivos 1 do CHP; Co-Orientador. migueltavares.sci@hgsa.min-saude.pt

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC

MARGARIDA LIMA: Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada, SHC do HSA/CHP; Professora Auxiliar Convidada do ICBAS/UP; Regente da DIIC. TM 966 327 115: e-mail: director.defi@hgsa.min-saude.pt

OUTROS INVESTIGADORES

Investigadores

- SÓNIA ANDRÉ: Médica, Pneumologista, Serviço de Cuidados Intensivos 1 Do CHP.

PROMOTOR O próprio X

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António, Departamento de Anestesiologia, Cuidados Intensivos e Emergência, Serviço de Cuidados Intensivos 1.

Outras Instituições intervenientes

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

CARACTERÍSTICAS do estudo

Alvo do estudo

Humanos x

Países / Instituições envolvidos

Nacional x

Institucional x

Natureza do estudo

Clínico x

Características do estudo (desenho)

Descritivo x Observacional x

Longitudinal x Retrospectivo x

Participantes

Existência de grupo controlo: Não x

Seleção dos Participantes: Não aleatória x

Estudos observacionais:

Série de casos x

Estudos experimentais:

Não se aplica

Outros aspectos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis Não x

Convocação de doentes / participantes Não x

Consentimento informado Não x (Carta a solicitar dispensa)

Inquéritos / questionários Não x

Entrevistas Não x

Colheita de produtos biológicos Não x

Armazenamento de produtos biológicos Não x

Criação de bancos de produtos biológicos Não x

Realização de exames / análises Não x

Realização de estudos genéticos Não x

Recolha de dados Sim x

Criação de bases de dados anonimizado Sim x (Ficheiro Excel)

Saída para outras instituições Não x

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 500,00 Euros Contrato financeiro: Não x

Financiamento: Interno (CHP) 0,00 Euros

Externo (Outros) 500,00 Euros

Entidades financiadoras:

INDICADORES

Apresentação nas Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica / Dissertação de MIM

Data:

Assinatura do proponente (Aluno):

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Pedidos de autorização institucional

Trabalho académico de investigação: Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de stress respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Presidente do Conselho de Administração do CHP

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP

Sara Isabel Campos Silva, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado,

de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data	Assinatura
____/____/____	_____

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Sara Isabel Campos Silva, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data	Assinatura
____/____/____	_____

Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Exma. Senhora Directora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Sara Isabel Campos Silva, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data	Assinatura
____/____/____	_____

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Termos de responsabilidade

Trabalho académico de investigação: Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de stress respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Aluna

Na qualidade de Aluna, comprometo-me a executar o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno	Data	Assinatura
Sara Silva	___/___/___	_____

Orientador do projecto

Na qualidade de Orientador, solicito autorização do Conselho de Administração para que o Aluno acima referido possa desenvolver no CHP o seu Trabalho de Investigação. Informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar o Aluno nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Orientador	Data	Assinatura
Fernando Rua	___/___/___	_____

Instituição	Departamento	Serviço / Sector
CHP, HSA	DACIE	Cuidados Intensivos 1

Supervisor do projecto / Responsável pela DIIC

Na qualidade de Docente Responsável pela DIIC / Supervisor do Aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do Trabalho de Investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei o Aluno, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no CHP, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Supervisor	Data	Assinatura
Margarida Lima	___/___/___	_____

Departamento: DEFI

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Termos de autorização local

Trabalho académico de investigação: Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de stress respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011.

Sara Isabel Campos Silva, aluna da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP:

Directores de Serviço

Na qualidade de Director de Serviço, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Serviço	Director	Data	Assinatura
Cuidados Intensivos 1	Fernando Rua	___/___/___	_____

Directores / Conselhos de Gestão de Departamento

Na qualidade de Director do Departamento, declaro que autorizo a execução do Estudo de Investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Departamento	Director	Data	Assinatura
DACIE	António Marques	___/___/___	_____

Pedido de dispensa de consentimento informado

CONTRIBUTO PARA UMA MELHOR ABORDAGEM CLÍNICA DA SÍNDROME DE STRESS RESPIRATÓRIO AGUDO (ARDS): COMPARAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO EM VIGOR DESDE 1994 E A NOVA CLASSIFICAÇÃO, PROPOSTA EM 2011

Exma. Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Eu, SARA ISABEL CAMPOS SILVA, na qualidade de Aluna do Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, venho por este meio pedir dispensa do Consentimento Informado à Presidente da Comissão de Ética, uma vez que o estudo consiste exclusivamente numa revisão casuística e não acarreta nenhum risco, nenhum incómodo nem nenhum tipo de despesa para os doentes ou seus familiares.

Para os devidos efeitos informo que a consulta dos dados dos processos clínicos necessários para este trabalho decorrerá de acordo com as normas aprovadas no CHP, sendo realizada com a supervisão e sob a responsabilidade dos meus orientadores.

Aluna

Data

Assinatura

____/____/____

Orientador

Data

Assinatura

____/____/____

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS):
comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Dados a recolher dos processos clínicos

Serão recolhidos os seguintes dados dos processos clínicos:

Dados gerais:

- N.º do processo
- Género
- Idade
- Data de internamento
- Dia de internamento

Informação geral:

- Doença de base
- Motivo de admissão

Dados específicos:

- PaO₂ (mmHg)
- FiO₂
- PaO₂/FiO₂
- Frequência respiratória (FR)
- Volume corrente
- PEEP

Ventilação:

- Mecânica (sim S/não N)
- Invasiva (sim S/não N)

Raio-X tórax:

- Infiltrados bilaterais (sim S/não N)
- Evidência de insuficiência cardíaca (sim S/não N)

Fatores de prognóstico:

- SAP2
- SOFA
- Lactato arterial
- Técnicas de substituição renal (sim S/não N)
- Aminoácidos vasoativos (sim S/não N)
- Pressão pausa
- Pressão pico
- RAMSAY

II.RELATÓRIO DE EXECUÇÃO

Metodologia

A recolha dos dados foi efetuada após o parecer favorável da Comissão de Ética do Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP), tendo o período previsto para a colheita dos dados sido alterado, por questões de logística.

Foi feita uma consulta retrospectiva através dos processos clínicos electrónicos – pela aplicação SAM (Sistema de Apoio ao Médico) – de todos os doentes internados no SCI do HSA/CHP durante o período de 12 meses entre março de 2011 e fevereiro de 2012. Destes, foram selecionados 43 pacientes que preenchiam os critérios de ARDS da classificação da AECC de 1994 (início agudo, infiltrados bilaterais na radiografia torácica, razão PaO_2/FiO_2 igual ou inferior a 300 e ausência de hipertensão auricular esquerda). Houve necessidade de consultar alguns processos clínicos em papel no Arquivo Clínico, daqueles doentes cujos dados estavam incompletos. A recolha dos dados foi feita desde o dia em que o doente preenchia os critérios de ARDS/ALI da classificação da AECC, por dias de internamento e, até um máximo de 14 dias de internamento sempre que possível. Escolheu-se, para todas as variáveis, os valores considerados mais graves. Os dados recolhidos incluíram, entre outros, idade, sexo, data de admissão no HSA e no SCI, valor da SAPS II. O modo ventilatório (não invasivo, ventilação mecânica não invasiva/invasiva) também foi registado. As pressões máximas de *plateau* e a PEEP foram registadas em cmH₂O.

As radiografias de tórax foram revistas de forma a assegurar que cumpriam os requisitos da classificação da AECC.

Posteriormente, todos os doentes da amostra foram classificados de acordo com a definição da AECC e a definição de Berlim.

Procedeu-se ao cálculo da *compliance* estática do sistema respiratório (Crs) através da fórmula: (volume corrente (mL) / pressão *plateau* (cm H₂O)) – PEEP (cm H₂O). O volume expiratório por minuto corrigido (VEcorr) foi calculado como o produto da ventilação/minuto pela $PaCO_2$ dividido por 40 mmHg.

Os dados foram inicialmente introduzidos numa folha de cálculo do programa Excel, Microsoft Office e, posteriormente foram tratados através do *software* de estatística SPSS versão 21.0 – PASW (*Statistical Package for the Social Science*).

Foi feita uma análise descritiva de diferentes conjuntos de variáveis para todos os doentes da amostra e também para cada uma das classificações da ARDS em estudo.

O intervalo de confiança (IC) usado foi de 95% e considerou-se um $p < 0.05$ como um valor com significância estatística.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

As variáveis não nominais foram decompostas pelas diferentes categorias das classificações da AECC e de Berlim através de tabelas de frequências.

Para avaliar o papel do SAPS II na determinação da mortalidade, usou-se a curva ROC.

Foi feita a análise diária de 5 variáveis (PEEP, PaO₂/FiO₂, pressão *plateau*, *compliance* pulmonar e o V_Ecorr) quer globalmente, quer para ambas as classificações em estudo devidamente estratificadas. Uma vez que estas variáveis tinham uma distribuição não normal, a sua comparação entre as diferentes categorias de ambas as classificações foi feita através de testes não paramétricos. No caso da classificação da AECC fez-se a comparação de medianas pelo teste Koxson. Na classificação de Berlim por haver 3 categorias utilizou-se o teste Kruskal-Wallis.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Resultados

Caracterização da amostra

Entre março de 2011 e fevereiro de 2012 foram selecionados 42 doentes internados no SCI do HSA/CHP que preencheram os critérios da definição de ARDS da AECC de 1994 (**Tabela 1**).

A mediana de idades dos doentes foi de 66.5 anos, com 12 doentes do sexo feminino e 30 do sexo masculino. A mortalidade global foi de 51.2%. A mediana do SAPS II global foi de 46.0.

Registou-se 364 dias totais de internamento. A mediana de dias de internamento hospitalar foi de 20.5 dias e a mediana de dias de internamento no SCI foi de 13 dias.

Tabela 1- Dados demográficos da amostra (n=42)

	Média [IC 95%]	Mediana [IQ₂₅₋₇₅]
Idade (anos)	65.0 [61.2-68.9]	66.5 [17]
Género (feminino/masculino)	12/30	NA
Mortalidade global	51.2%	NA
SAPS II	47.1 [42.2-52.1]	46.0 [15]
Dias de internamento hospitalar	25.7 [19.7-31.8]	20.5 [29]
Dias de internamento SCI	17.4 [12.8-22.1]	13.0 [16]

Abreviaturas: NA, não aplicável

Todos os doentes foram classificados de acordo com o esquema proposto pela AECC.

Na reclassificação dos doentes com a definição de Berlim, 17 dos 42 doentes (40.5%) foram excluídos por não cumprirem todos os critérios, portanto a amostra ficou reduzida a 25 doentes na nova classificação.

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

As duas classificações: “AECC vs. Berlim”

Segundo a classificação da AECC, identificou-se 18 (42.9%) doentes com ALI e 24 (57.1%), doentes com ARDS dos 42 doentes da amostra.

A mortalidade associada à ALI foi de 14% e mortalidade associada à ARDS foi de 37.2% (**Tabela 2**).

Nos 25 doentes que foram reclassificados segundo a definição de Berlim, foram identificados 8 (32.0%) doentes como ARDS ligeiro, 9 (36.0%) doentes com ARDS moderado e 8 (32.0%) doentes com ARDS severo.

A mortalidade para a ARDS ligeiro foi de 50%, para ARDS moderado foi de 66.7% e para ARDS severo foi de 87.5% (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Taxas de mortalidade da ARDS nas duas classificações (AECC e Berlim)

Classificação da AECC (n=42)		
ALI		ARDS
14%		37.2%
Classificação de Berlim (n=25)		
Ligeiro	Moderado	Severo
50%	66.7%	87.5%

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Relacionou-se o SAPS II com a mortalidade geral, através da curva ROC (Gráfico 1) e obteve-se uma AUC (*area under the curve*) = 0.715 [IC 95% 0.554-0.876].

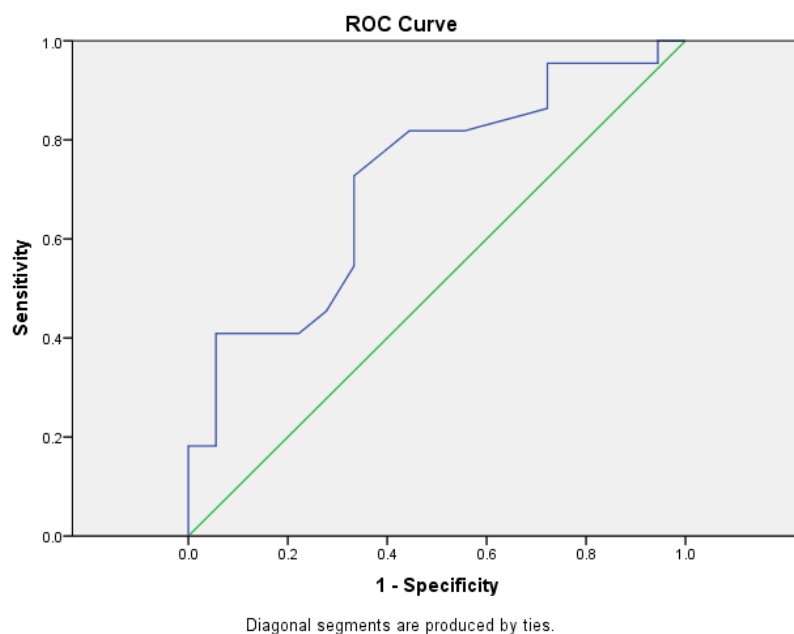


Gráfico 1 - Curva ROC para relacionar SAPS II e mortalidade geral da amostra

Foi feito o mesmo para avaliar o valor preditivo da SAPS II com a mortalidade da ARDS segundo a classificação da AECC (Gráficos 2 e 3). No caso da ALI, obteve-se uma AUC = 0.643 [IC 95% 0.458-0.828] e para ARDS a AUC = 0.317 [IC 95% 0.140-0.493].

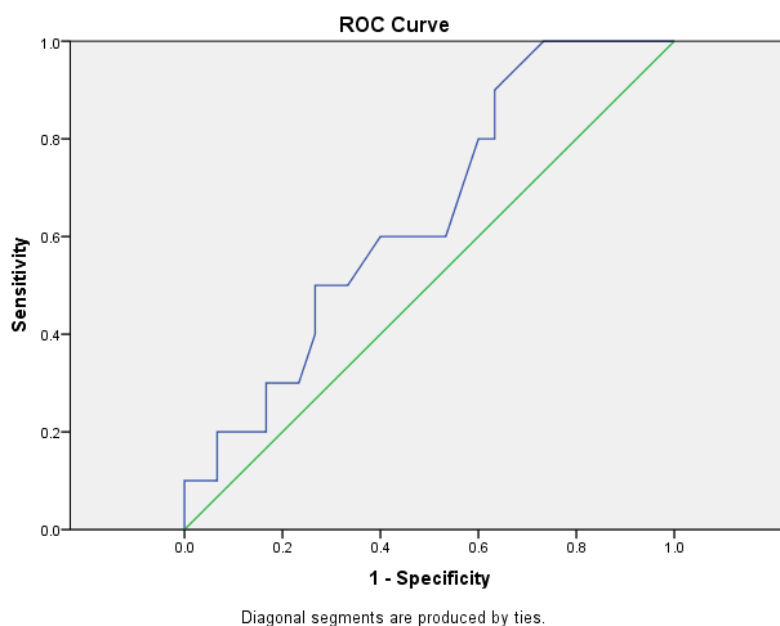


Gráfico 2 - Curva ROC para relacionar SAPS II com mortalidade de ALI

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

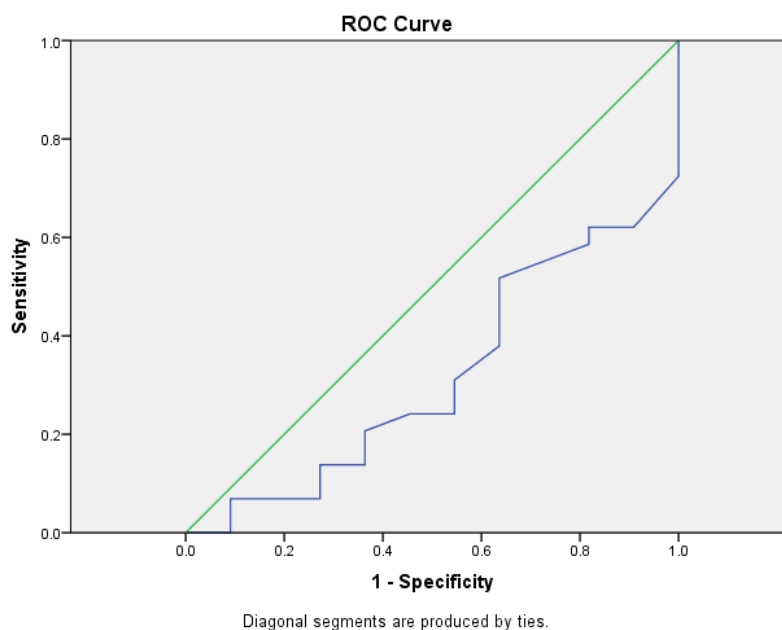


Gráfico 3 - Curva ROC para relacionar SAPS II com mortalidade de ARDS

No que diz respeito à classificação de Berlim (Gráficos 4, 5 e 6), obtiveram-se valores de AUC de 0.836 [IC 95% 0.705-0.967], 0.332 [IC 95% 0.159-0.505] e 0.755 [IC 95% 0.572-0.939], para as categorias de ARDS ligeiro, moderado e severo respetivamente.

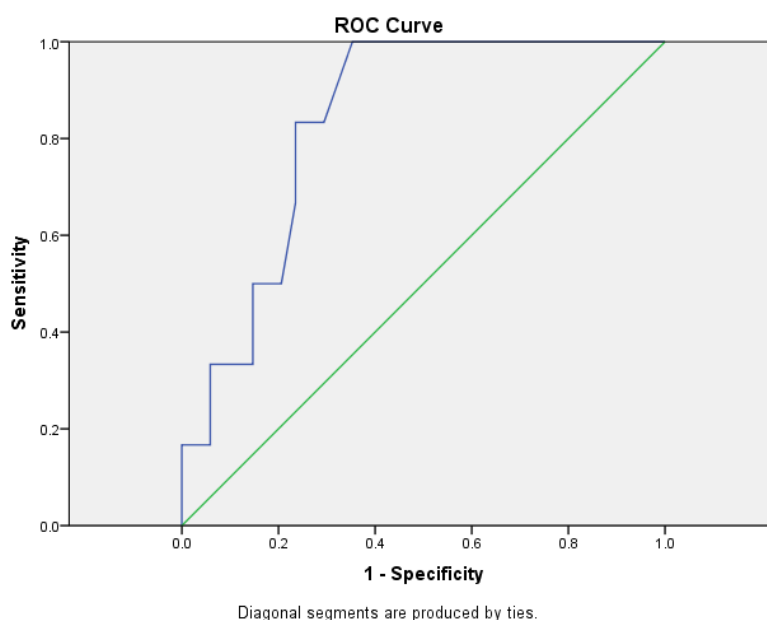


Gráfico 3 - Curva ROC para relacionar SAPS II com mortalidade de ARDS Ligeiro

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

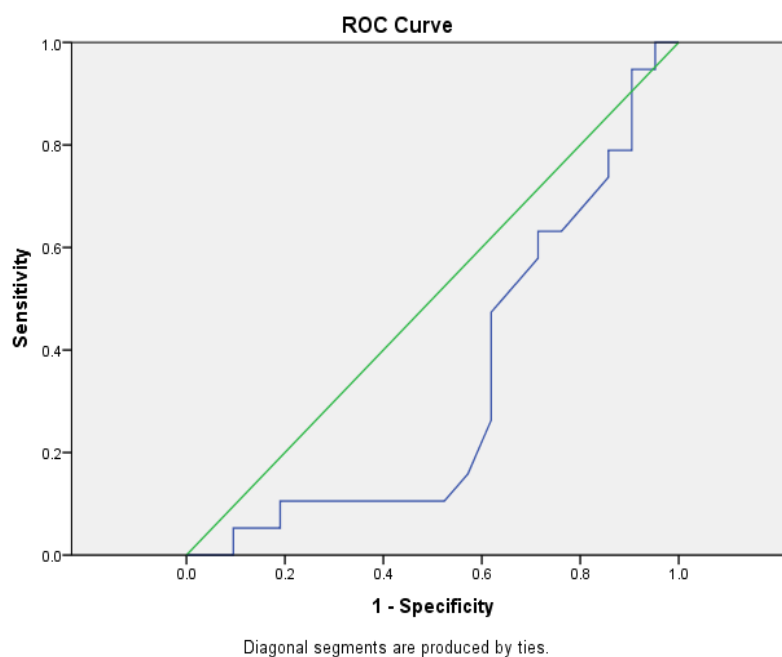


Gráfico 4 - Curva ROC para relacionar SAPS II com mortalidade de ARDS Moderado

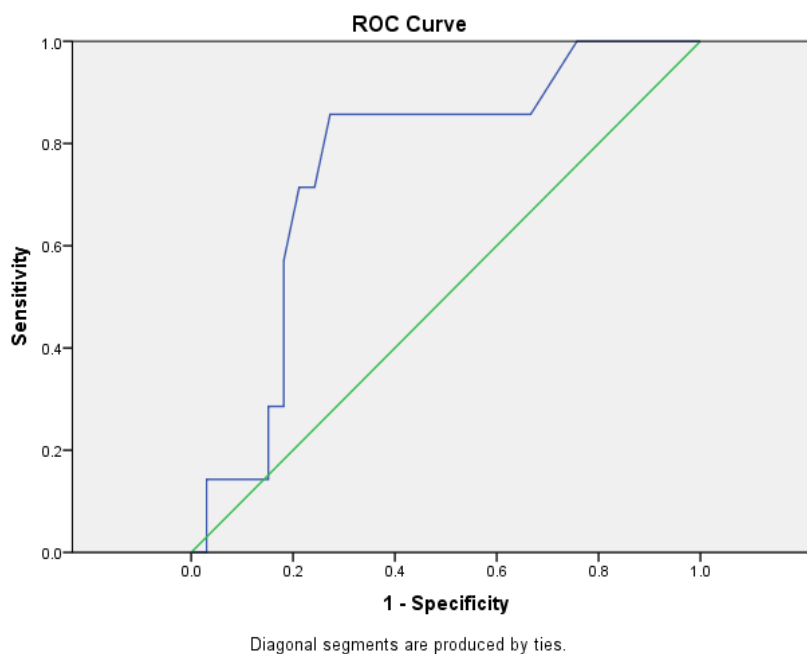


Gráfico 5 - Curva ROC para relacionar SAPS II com mortalidade de ARDS Severo

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Na análise da PEEP, da pressão *plateau*, da V_Ecorr, da PaO₂/FiO₂ e da *compliance* pulmonar), constatou-se que os valores das três primeiras variáveis aumentam de acordo com a categoria de gravidade da ARDS, ao contrário da PaO₂/FiO₂ que diminui (**Tabela 3**).

Relativamente à *compliance* pulmonar pode dizer-se que assume valores inferiores para categorias de gravidade superiores, apesar de esta variação não ser muito marcada (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Valores da PEEP, PaO₂/FiO₂, pressão *plateau*, *compliance* pulmonar e V_Ecorr obtidos para a população em estudo, no global e quando classificada de acordo com os esquemas da AECC e de Berlim

	PEEP	PaO ₂ /FiO ₂	Pressão <i>plateau</i>	<i>Compliance</i> pulmonar	V _E corr
GLOBAL (n=42)					
	6 [3]	152.8 [86.2]	22.0 [9]	30.2 [17.8]	10.9 [4.3]
AECC (n=42)					
ALI	5 [1]	234.9 [48.2]	20 [8]	33.3 [19.4]	9.9 [4.3]
ARDS	6 [4]	135.3 [55.4]	23 [9]	30.0 [17.4]	11.4 [4.3]
BERLIM (n=25)					
LIGEIRO	5 [2]	228.0 [37.2]	22 [8]	30.7 [17.5]	9.96 [4.4]
MODERADO	6 [3]	144.2 [42.6]	22 [9]	31.3 [20.1]	11.0 [3.2]
SEVERO	8 [4]	83.3 [17.8]	25 [8]	28.1 [13.0]	14.1 [7.7]

Abreviaturas: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; ALI, Acute Lung Injury. AECC, American-European Consensus Conference; PEEP, positive end expiratory pressure; V_Ecorr: volume expiratório por minuto corrigido.

Resultados apresentados em **Mediana** [IQ₂₅₋₇₅].

Contributo para uma melhor abordagem clínica da síndrome de *stress* respiratório agudo (ARDS): comparação entre a classificação em vigor desde 1994 e a nova classificação, proposta em 2011

Comparou-se, por fim, a capacidade dessas mesmas variáveis para discriminar as categorias de gravidade, segundo as duas classificações (**Tabela 4**).

A PEEP, a PaO₂/FiO₂ e o V_Ecorr diferiam significativamente entre diferentes categorias de gravidade de ambas as classificações. Relativamente à pressão *plateau* apenas foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as categorias da classificação de Berlim. Por fim, a *compliance* pulmonar foi a única que não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as categorias de gravidade de ambas as definições em estudo.

Tabela 4 – Comparação da capacidade discriminatória de cinco variáveis, consoante as diferentes categorias de ambas as classificações da ARDS (AECC e Berlim)

	AECC* (n=42)	BERLIM** (n=25)
	ALI vs. ARDS	Ligeiro vs. Moderado vs. Severo
PEEP	P=0.0001	P=0.0001
PaO₂/FiO₂	P=0.0001	P=0.0001
Pressão <i>plateau</i>	P=0.099	P=0.017
<i>Compliance</i> pulmonar	P=0.604	P=0.873
V_Ecorr	P=0.002	P=0.0001

Abreviaturas: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; ALI, Acute Lung Injury; AECC, American-European Consensus Conference; PEEP, positive end expiratory pressure, V_Ecorr: volume expiratório por minuto corrigido.

*Teste de Koxson. **Teste Kruskal-Wallis.

Discussão

As definições das síndromes devem estar em constante debate e, até que seja encontrado um biomarcador perfeito para a ARDS, os investigadores devem aplicar as definições padronizadas (35). Hoje, sabe-se mais acerca da patofisiologia, dos fatores de risco e do prognóstico da ARDS do que se sabia em 1994 e, nos últimos anos, muitos estudos conseguiram identificar algumas variáveis específicas com algum valor preditivo de gravidade de lesão pulmonar e para mortalidade (37). Estes avanços no conhecimento permitiram rever a classificação da ARS e, ao mesmo tempo, ter uma compreensão mais ampla e fidedigna desta síndrome.

O principal objetivo deste trabalho era perceber em que medida a nova classificação de Berlim é mais vantajosa comparativamente à da AECC. De fato, a definição de Berlim aborda algumas das limitações da classificação anterior, inclusivamente clarifica a exclusão de edema hidrostático, acrescenta características de ventilação mínimas (FiO_2 superior ou igual a 0,5 e uma PEEP igual ou superior a 5 cmH_2O e igual ou superior a 10 cmH_2O para a categoria severo) e fornece ainda uma ligeira melhoria na validade preditiva (34). Representa também um progresso em termos de clarificação do diagnóstico de ARDS em diferentes categorias baseadas essencialmente na gravidade da hipoxemia (37).

Com esse objetivo, foram avaliados retrospectivamente 42 pacientes com critérios de ARDS e ALI, de acordo com a definição da AECC de 1994. No entanto, quando procedemos à reclassificação desses doentes de acordo com a classificação de Berlim, apenas 25 casos cumpriram os critérios de diagnóstico de ARDS. Isto aconteceu pelo fato de alguns doentes com critérios de ALI/ARDS não terem valores mínimos de $\text{PEEP}=5\text{cmH}_2\text{O}$ (requisito desta classificação) para inferir sobre a razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

Dado o tamanho reduzido amostra e ao fato de termos tido que excluir 17 doentes na classificação de Berlim, não foi possível responder ao principal objetivo do estudo. No entanto, obtivemos alguns resultados interessantes, que importa salientar. Por não haver até ao momento outros estudos disponíveis a comparar ambas as classificações, o estudo de Ranieiri *et al* (34) no qual foi apresentada a definição de Berlim, serviu de base de comparação para o presente trabalho.

A mortalidade global associada à ARDS/ALI foi de 51.2%, o que é consistente com as taxas de mortalidade já apresentadas por outros estudos (10, 35, 36).

A mortalidade de ALI (14%) foi inferior comparativamente com os resultados do estudo de Berlim (26%), enquanto a mortalidade calculada para ARDS neste estudo

(37.2%) foi semelhante à encontrada em Berlim (34). Usando a definição de Berlim, a mortalidade aumentou consoante a gravidade das categorias, tal como demonstrado pelo estudo de Ranieri *et al* (34).

Outro ponto importante a realçar é o facto da *compliance* pulmonar ser a única das cinco variáveis analisadas (PEEP, PaO₂/FiO₂, pressão *plateau*, V_{Ecorr} e *compliance* pulmonar) sem capacidade discriminatória para as diferentes categorias de gravidade tanto da classificação da AECC, como da classificação de Berlim. Este também foi um dos pontos dado a conhecer na conferência de Berlim (34).

Finalmente, foi interessante foi perceber através da curva ROC que a escala SAPS II tem um valor preditivo positivo para a mortalidade global da amostra (AUC=0,715 [IC95% 0,554-0,876]. Usando a definição da AECC, esta escala apresentou valor preditivo apenas para os pacientes identificados como ALI (AUC=0,643 [IC95% 0,458-0,828]. Relativamente à classificação de Berlim, o SAPS II mostrou valor preditivo para todas as categorias de ARDS ligeiro e grave, mas não para a categoria de ARDS moderado (AUC=0,332 [IC95% 0,159-0,505].

III. CONCLUSÕES

Apesar de termos obtido alguns resultados interessantes, este estudo teve algumas limitações importantes que importa realçar.

Primeiro, sendo este um estudo retrospectivo e realizado numa única instituição hospitalar, apresenta à partida limitações quanto à generalização dos resultados.

Segundo, o fato da amostra partir de uma população de doentes internados no SCI, ou seja, doentes críticos e de prognóstico reservado, leva a que os resultados não possam ser diretamente extrapolados para outras populações de pacientes, uma vez que aqueles doentes com insuficiência respiratória com hipoxemia leve não são tidos em consideração; temos portanto, um viés de seleção da amostra.

Terceiro, o tamanho da amostra foi inferior ao expetável e menor do que o usado por outros estudos com objectivos semelhantes.

Quarto, o tamanho reduzido da amostra e o fato de não ter sido possível reclassificar 40.5% dos doentes segundo a classificação de Berlim, foi um obstáculo para a comparação das duas classificações, impedindo dar resposta à principal questão que motivou o estudo.

Considero, no entanto, que foi positiva a experiência adquirida com a realização deste trabalho e que esta me permitirá estar mais preparada para conceber e executar um projeto de investigação, futuramente como médica.